

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Steglujan 5 mg/100 mg filmom obložene tablete
Steglujan 15 mg/100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Steglujan 5 mg/100 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 5 mg ertugliflozina i sitagliptinfosfat hidrat u količini koja odgovara 100 mg sitagliptina.

Steglujan 15 mg/100 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 15 mg ertugliflozina i sitagliptinfosfat hidrat u količini koja odgovara 100 mg sitagliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Steglujan 5 mg/100 mg filmom obložene tablete

Bež filmom obložene tablete, bademastog oblika, dimenzija 12 x 7,4 mm, s utisnutom oznakom „554“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Steglujan 15 mg/100 mg filmom obložene tablete

Smeđe filmom obložene tablete, bademastog oblika, dimenzija 12 x 7,4 mm, s utisnutom oznakom „555“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Steglujan je indiciran kao dopuna dijete i tjelovježbi u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina s dijabetes melitusom tipa 2:

- za poboljšanje regulacije glikemije kada se metforminom i/ili sulfonilurejom (SU) te jednom od sastavnica lijeka Steglujan ne postiže odgovarajuća regulacija glikemije
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom ertugliflozina i sitagliptina u zasebnim tabletama.

(Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinacije i učinke na regulaciju glikemije vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 5 mg ertugliflozina/100 mg sitagliptina jedanput na dan. U bolesnika koji podnose početnu dozu, doza se može povećati na 15 mg ertugliflozina/100 mg sitagliptina jedanput na dan ako je potrebna dodatna regulacija glikemije.

U bolesnika liječenih ertugliflozinom koji prelaze na Steglujan, doza ertugliflozina može se održati.

Kada se Steglujan primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom, možda će biti potrebno smanjiti dozu inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se korigirati to stanje prije uvođenja lijeka Steglujan (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, treba je uzeti čim se sjeti. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze lijeka Steglujan u istom danu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se ocijeniti funkciju bubrega prije uvođenja lijeka Steglujan i periodički nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se uvođenje ovog lijeka u bolesnika kojima je procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 45 ml/min/1,73 m² ili kojima je klirens kreatinina (CrCl) manji od 45 ml/min (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika kojima je eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², liječenje lijekom Steglujan treba započeti s dozom od 5 mg/100 mg i dalje prema potrebi povećavati do 15 mg/100 mg radi postizanja regulacije glikemije.

Budući da je djelotvornost ertugliflozina u snižavanju glikemijskih vrijednosti smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega će vjerojatno potpuno izostati, ukoliko je potrebna daljnja regulacija glikemije potrebno je razmotriti uvođenje dodatnih antihyperglikemijskih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Liječenje lijekom Steglujan treba prekinuti kada je eGFR trajno manji od 45 ml/min/1.73 m² odnosno kada je CrCl trajno manji od 45 ml/min.

Fiksna kombinacija ertugliflozina i sitagliptina ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti niti u bolesnika na dijalizi, jer nema kliničkih podataka koji bi poduprli učinkovitost u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Steglujan u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Steglujan nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i ne preporučuje se za primjenu u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Steglujan na temelju dobi. U starijih bolesnika veća je vjerojatnost smanjene funkcije bubrega. Budući da nakon uvođenja ertugliflozina mogu nastupiti poremećaji funkcije bubrega, a poznato je da se sitagliptin u značajnoj mjeri izlučuje putem bubrega, u starijih je bolesnika potrebno češće kontrolirati funkciju bubrega. Treba uzeti u obzir funkciju bubrega i rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Steglujan u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Steglujan treba uzimati peroralno jedanput na dan, ujutro, s hranom ili bez nje. U slučaju poteškoća s gutanjem, tablete se mogu prelomiti ili zdrobiti jer radi se o formulaciji s trenutnim oslobađanjem.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Steglujan se ne smije primjenjivati u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 1. Može povećati rizik od dijabetičke ketoacidoze (DKA) u tih bolesnika.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba informirati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistirajućoj jakoj boli u abdomenu. Nakon prekida liječenja sitagliptinom opaženo je povlačenje pankreatitisa (uz potpuno liječenje ili bez njega), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena lijeka Steglujan i drugih lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje lijekom Steglujan ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Hipotenzija/deplecija volumena

Ertugliflozin uzrokuje osmotsku diurezu, što može dovesti do smanjenja intravaskularnog volumena. Stoga nakon uvođenja lijeka Steglujan može doći do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m² ili CrCl manji od 60 ml/min), starijih bolesnika (≥ 65 godina), bolesnika koji uzimaju diuretike ili bolesnika liječenih antihipertenzivima koji imaju hipotenziju u anamnezi. Prije uvođenja lijeka Steglujan potrebno je ocijeniti volumni status i po potrebi ga korigirati. Nakon uvođenja terapije bolesnike treba pratiti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi.

Zbog svog mehanizma djelovanja, ertugliflozin inducira osmotsku diurezu, povišuje razine kreatinina u serumu i smanjuje eGFR. Povišenja vrijednosti kreatinina u serumu i smanjenja eGFR-a bila su veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

U slučaju stanja koja bi mogla dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje hematokrita) i elektrolita u bolesnika koji primaju lijek Steglujan. Treba razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Steglujan dok se gubitak tekućine ne korigira.

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih inhibitorima suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose co-transporter-2*, SGLT2), uključujući ertugliflozin, u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet prijavljeni su rijetki slučajevi DKA, uključujući slučajeve opasne po život i one sa smrtnim ishodom. U brojnim se slučajevima stanje očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, niže od 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost nastupa DKA veća kod primjene viših doza ertugliflozina.

U slučaju nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti

rizik od DKA. Pojave li se ti simptomi, potrebno je odmah ocijeniti bolesnike kako bi se utvrdilo radi li se o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se posumnja na DKA ili se DKA dijagnosticira, liječenje lijekom Steglujan potrebno je odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razina ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje lijekom Steglujan može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije uvođenja lijeka Steglujan potrebno je u bolesnikovoj anamnezi razmotriti čimbenike koji bi mogli stvoriti predispoziciju za ketoacidozu.

Bolesnici koji bi mogli imati povećan rizik od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici s dijabetesom tipa 2 i niskom vrijednošću C-peptida, ili s latentnim autoimunim dijabetesom u odraslih [engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA] ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su smanjene doze inzulina te bolesnike s povećanom potrebom za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. Inhibitore SGLT2 u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

Ne preporučuje se ponovno uvoditi liječenje inhibitorom SGLT2 u bolesnika koji su prethodno doživjeli DKA tijekom liječenja inhibitorom SGLT2, osim ako se ne utvrdi i ukloni neki drugi očiti precipitirajući faktor.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Steglujan u bolesnika s dijabetesom tipa 1 nisu ustanovljene, pa se Steglujan ne smije primjenjivati za liječenje bolesnika s dijabetesom tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da je učestalost DKA česta u bolesnika s dijabetesom tipa 1 koji se liječe inhibitorima SGLT2.

Amputacije donjih ekstremiteta

U ispitivanju dugoročnih kardiovaskularnih ishoda pod nazivom VERTIS CV (engl. *eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), provedenom u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću, prijavljena incidencija netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta) iznosila je 2% (0,57 ispitanika s događajem na 100 bolesnik-godina) uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 2,1% (0,60 ispitanika s događajem na 100 bolesnik-godina) uz ertugliflozin u dozi od 15 mg odnosno 1,6% (0,47 ispitanika s događajem na 100 bolesnik-godina) uz placebo. Stope događaja amputacija donjih ekstremiteta iznosile su 0,75 i 0,96 događaja na 100 bolesnik-godina uz ertugliflozin u dozi od 5 mg i ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 0,74 događaja na 100 bolesnik-godina uz placebo. U dugoročnim kliničkim ispitivanjima inhibitora SGLT2 u liječenju dijabetes melitusa tipa 2 opažen je porast broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato radi li se o učinku skupine lijekova. Bolesnike s dijabetesom važno je savjetovati o rutinskoj preventivnoj njezi stopala.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da djelotvornost ertugliflozina u regulaciji glikemije ovisi o funkciji bubrega, ona je smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, dok u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega vjerojatno potpuno izostaje (vidjeti dio 4.2).

Liječenje lijekom Steglujan ne treba započinjati u bolesnika kojima je eGFR manji od 45 ml/min/1,73 m² ili kojima je CrCl manji od 45 ml/min. Zbog smanjenja djelotvornosti, primjenu lijeka Steglujan treba prekinuti kada je eGFR trajno manji od 45 ml/min/1,73 m² ili je CrCl trajno manji od 45 ml/min.

Preporučuje se kontrolirati funkciju bubrega kako slijedi:

- prije uvođenja lijeka Steglujan i periodički tijekom liječenja (vidjeti dio 4.2)
- češće u bolesnika kojima je eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m² ili kojima je CrCl manji od 60 ml/min.

Hipoglikemija kod istodobne primjene inzulina i inzulinskih sekretagoga

Ertugliflozin može povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom i/ili inzulinskim sekretagom, za koje je poznato da izazivaju hipoglikemiju (vidjeti dio 4.8). Opaženi su slučajevi hipoglikemije kada se sitagliptin primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom. Stoga će kod primjene u kombinaciji s lijekom Steglujan možda biti potrebna manja doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Genitalne gljivične infekcije

Ertugliflozin povećava rizik od genitalnih gljivičnih infekcija. U ispitivanjima inhibitora SGLT2, bolesnici s genitalnim gljivičnim infekcijama u anamnezi i neobrezani muškarci imali su veću vjerojatnost razvoja genitalnih gljivičnih infekcija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti i liječiti na odgovarajući način.

Infekcije mokraćnih puteva

Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcija mokraćnih puteva (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ertugliflozina tijekom liječenja pijelonefritisa ili urosepse.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnika i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Steglujan te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih sitagliptinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i ekfolijativna stanja kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove su reakcije nastupile unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, a u nekim slučajevima prijavljene su nakon prve doze. Pri sumnji na reakciju preosjetljivosti, liječenje lijekom Steglujan mora se prekinuti. Potrebno je ocijeniti druge moguće uzroke za događaj te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima.

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin, prijavljeni su slučajevi buloznog pemfigoida. Ako postoji sumnja na bulozni pemfigoid, liječenje lijekom Steglujan mora se prekinuti.

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici mogu imati povećan rizik od deplecije volumena i oštećenja funkcije bubrega. Bolesnici u dobi od 65 i više godina liječeni ertugliflozinom imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena u usporedbi s mlađim bolesnicima. U ispitivanju dugoročnih kardiovaskularnih ishoda, VERTIS CV, sigurnost i djelotvornost bile su slične u bolesnika u dobi od 65 i više godina u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zatajenje srca

Nema iskustva iz kliničkih ispitivanja lijeka Steglujan u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA (engl. *New York Heart Association*) stupnja IV.

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja ertugliflozina, bolesnici koji uzimaju lijek Steglujan imat će pozitivan nalaz testa na glukozu u mokraći. Za praćenje regulacije glikemije treba koristiti druge metode.

Utjecaj na test za određivanje vrijednosti 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije testom za određivanje vrijednosti 1,5-AG jer mjerenja nisu pouzdana za ocjenjivanje regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju inhibitore SGLT2. Za praćenje regulacije glikemije treba koristiti druge metode.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija drugih lijekova s lijekom Steglujan; međutim, takva su ispitivanja provedena s pojedinačnim djelatnim tvarima lijeka Steglujan - ertugliflozinom i sitagliptinom.

Ertugliflozin

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Ertugliflozin može pridonijeti diuretičkom učinku diuretika te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureje, izazivaju hipoglikemiju. Ertugliflozin može povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom i/ili inzulinskim sekretagogom. Stoga će kod primjene u kombinaciji s lijekom Steglujan možda biti potrebna manja doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku ertugliflozina

Primarni mehanizam klirensa ertugliflozina je metabolizam posredovan enzimima UGT1A9 i UGT2B7.

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih ispitanika uz primjenu samo jedne doze ukazuju na to da sitagliptin, metformin, glimepirid ili simvastatin ne mijenjaju farmakokinetiku ertugliflozina.

Primjena višestrukih doza rifampicina (induktora uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaze [UGT] i enzima citokrom P450 [CYP]) smanjuje područje ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena (AUC) i vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) ertugliflozina za 39% odnosno 15%. Budući da se to smanjenje izloženosti ne smatra klinički značajnim, ne preporučuje se prilagođavanje doze. Ne očekuje se klinički značajan učinak kod primjene drugih induktora (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala).

Učinak inhibitora UGT-a na farmakokinetiku ertugliflozina nije klinički ispitan, ali se moguće povećanje izloženosti ertugliflozinu zbog inhibicije UGT-a ne smatra klinički značajnim.

Učinci ertugliflozina na farmakokinetiku drugih lijekova

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da ertugliflozin nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina, metformina i glimepirida.

Istodobna primjena simvastatina i ertugliflozina povisila je AUC i C_{max} simvastatina za 24% odnosno 19%, dok su se AUC i C_{max} simvastatinske kiseline povećali za 30% odnosno 16%. Mehanizam tih malih povećanja vrijednosti AUC-a i C_{max} simvastatina i simvastatinske kiseline nije poznat i nije posljedica inhibicije polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) ertugliflozinom. Ta se povećanja ne smatraju klinički značajnima.

Sitagliptin

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na sitagliptin

Sitagliptin se primarno eliminira u neizmijenjenom obliku mokraćom, a tek manji dio se metabolizira. Ispitivanja *in vitro* ukazala su na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, a pridonosi mu i CYP2C8.

Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti. Stoga je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Ispitivanja interakcija provedena u bolesnika s dijabetesom tipa 2 ili zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da metformin i ciklosporin nisu imali klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

Učinci sitagliptina na druge lijekove

U ispitivanjima interakcija između lijekova sitagliptin nije imao klinički značajnih učinaka na farmakokinetiku metformina, roziglitazona, gliburida, simvastatina, varfarina i oralnih kontraceptiva.

Digoksin:

Sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istodobne primjene digoksina u dozi od 0,25 mg i sitagliptina u dozi od 100 mg na dan tijekom 10 dana, AUC digoksina u plazmi povećao se za prosječno 11%, dok se C_{max} u plazmi povećao za prosječno 18%. Ne preporučuje se prilagodba doze digoksina. Međutim, bolesnike s rizikom od toksičnosti digoksina treba pratiti kada se sitagliptin i digoksin primjenjuju istodobno.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Steglujan u trudnica. Podaci o primjeni ertugliflozina u trudnica su ograničeni. Prema rezultatima iz ispitivanja na životinjama, ertugliflozin može utjecati na razvoj i sazrijevanje bubrega (vidjeti dio 5.3). Stoga se Steglujan ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema informacija o prisutnosti lijeka Steglujan ili njegovih pojedinačnih sastavnica u majčinom mlijeku, učincima na dojenče ni učincima na proizvodnju mlijeka. Nisu provedena ispitivanja kombinirane primjene sastavnica lijeka Steglujan u životinja u laktaciji. Ertugliflozin i sitagliptin prisutni su u mlijeku ženki štakora u laktaciji. Ertugliflozin je utjecao na mladunčad ženki štakora u laktaciji.

U juvenilnih štakora liječenih ertugliflozinom primijećeni su farmakološki posredovani učinci (vidjeti dio 5.3). Budući da ljudski bubrezi sazrijevaju *in utero* i tijekom prve dvije godine života, kada može doći do izlaganja lijeku dojenjem, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Steglujan se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci lijeka Steglujan na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni učinci ertugliflozina ili sitagliptina na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Steglujan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da su pri primjeni sitagliptina prijavljene omaglica i somnolencija. Osim toga, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se Steglujan primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom te na povećan rizik od nuspojava povezanih s deplecijom volumena, kao što je posturalna omaglica (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ertugliflozin i sitagliptin

Sigurnost istodobne primjene ertugliflozina i sitagliptina ocjenjivala se u 990 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 koji su liječeni tijekom 26 tjedana u tri ispitivanja: faktorijalnom ispitivanju ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan u usporedbi s pojedinačnim sastavnicama, placebom kontroliranom ispitivanju ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg kao dodatka terapiji sitagliptinom u dozi od 100 mg i metforminom jedanput na dan te placebom kontroliranom ispitivanju početnog liječenja ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg jedanput na dan u kombinaciji sa sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.1). Incidencija i vrsta nuspojava u ta tri ispitivanja bile su slične onima opaženima uz individualne monoterapije ertugliflozinom i sitagliptinom kako je opisano u Tablici 1 u nastavku.

Ertugliflozin

Sigurnost i podnošljivost ertugliflozina ocijenjene su u 7 ispitivanja kontroliranih placebom ili aktivnim usporednim lijekom s ukupno 3409 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg. Osim toga, sigurnost i podnošljivost ertugliflozina u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ocijenjene su u ispitivanju VERTIS CV (vidjeti dio 5.1), u kojem su ukupno 5493 bolesnika liječena ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg, uz srednje trajanje izloženosti od 2,9 godina.

Objedinjeni podaci iz placebom kontroliranih ispitivanja

Primarna ocjena sigurnosti provedena je na temelju objedinjenih podataka iz tri 26-tjedna placebom kontrolirana ispitivanja. Ertugliflozin se u jednom ispitivanju primjenjivao kao monoterapija, a u dva kao dodatna terapija (vidjeti dio 5.1). Ti podaci odražavaju izloženost 1029 bolesnika ertugliflozinu,

uz srednju vrijednost trajanja izloženosti od približno 25 tjedana. Bolesnici su primali ertugliflozin u dozi od 5 mg (N=519), ertugliflozin u dozi od 15 mg (N=510) ili placebo (N=515) jedanput na dan.

Najčešće prijavljene nuspojave u cjelokupnom programu kliničkih ispitivanja bile su infekcije mokraćnih puteva, vulvovaginalna gljivična infekcija i druge genitalne gljivične infekcije u žena. Ozbiljna DKA javljala se rijetko (vidjeti dio 4.4).

Sitagliptin

Prijavljene su ozbiljne nuspojave, uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena kod primjene u kombinaciji sa sulfonilurejom (4,7%-13,8%) i inzulinom (9,6%) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava, pri čemu su nuspojave unutar svake skupine učestalosti prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom i aktivnim usporednim lijekom te iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
vrlo često	infekcije mokraćnih puteva ^{†,1} vulvovaginalna gljivična infekcija i druge genitalne gljivične infekcije u žena ^{*,†,1}
često	kandidni balanitis i druge genitalne gljivične infekcije u muškaraca ^{*,†,1}
nepoznato	nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^{*,a}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
rijetko	trombocitopenija ²
Poremećaji imunološkog sustava	
nepoznato	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore ^{*,a,2}
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipoglikemija ^{*,†,1,2}
rijetko	DKA ^{*,†,1}
Poremećaji živčanog sustava	
često manje često	glavobolja ² omaglica ²

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
Krvožilni poremećaji	
često	Deplecija volumena ^{*,†,1}
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
nepoznato	intersticijska bolest pluća ^{a,2}
Poremećaji probavnog sustava	
manje često nepoznato nepoznato nepoznato	konstipacija ² hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa smrtnim ishodom ili bez njega ^{*,a,2} akutni pankreatitis ^{a,*,b,2} povraćanje ^{a,2}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
manje često nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato	pruritus ^{a,2} eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,*,2} angioedem ^{a,*,2} bulozni pemfigoid ^{a,*,2} kožni vaskulitis ^{a,*,2} osip ^{a,*,1,2} urtikarija ^{a,*,2}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato	artropatija ^{a,2} bol u leđima ^{a,2} artralgija ^{a,2} mialgija ^{a,2}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često manje često nepoznato nepoznato	pojačano mokrenje ^{†,1} dizurija ¹ , povišene vrijednosti kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije ^{†,1} akutno zatajenje bubrega ^{a,2} poremećaj funkcije bubrega ^{a,2}
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često	vulvovaginalni pruritus ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	žed ^{§,1}
Pretrage	
često	promijenjene vrijednosti lipida u serumu ^{¶,1} , povišene vrijednosti hemoglobina ^{*,*,1} , povišene vrijednosti urea nitrata u krvi ^{¶,1}

¹ Nuspojava uz ertugliflozin

² Nuspojava uz sitagliptin

* Vidjeti dio 4.4.

† Za dodatne informacije vidjeti odlomke u nastavku.

‡ Uključuje polakizuriju, hitnu potrebu za mokrenjem, poliuriju, povećan volumen mokraće i nokturiju.

§ Uključuje žeđ i polidipsiju.

¶ Srednja vrijednost postotne promjene početne vrijednosti kolesterola iz lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) iznosila je 5,8% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 8,4% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 3,2% uz placebo, dok je za ukupni kolesterol iznosila 2,8% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 5,7% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 1,1% uz placebo; međutim, za kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) iznosila je 6,2% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 7,6% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 1,9% uz placebo. Medijan postotne promjene početne vrijednosti triglicerida iznosio je -3,9% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno -1,7% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 4,5% uz placebo.

** Udio ispitanika koji su doživjeli najmanje 1 povećanje vrijednosti hemoglobina za $> 2,0$ g/dl bio je veći u skupinama liječenima ertugliflozinom u dozi od 5 mg odnosno 15 mg (4,7% odnosno 4,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,6%).

¶¶ Udio ispitanika koji su u bilo kojem trenutku doživjeli povećanje vrijednosti urea nitrata u krvi za $\geq 50\%$ i kojima je ta vrijednost iznosila $>$ gornje granice normale (GGN) bio je brojčano veći u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg i veći u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg (7,9% odnosno 9,8%) nego u skupini koja je primala placebo (5,1%).

^a Nuspojave su utvrđene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

^b Vidjeti odlomak "*Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti kod primjene sitagliptina (TECOS)*" u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Ertugliflozin

Deplecija volumena

Ertugliflozin uzrokuje osmotsku diurezu, što može dovesti do smanjenja intravaskularnog volumena i nuspojava povezanih s deplecijom volumena. Prema objedinjenim podacima iz placebom kontroliranih ispitivanja, incidencija štetnih događaja povezanih s deplecijom volumena (dehidracija, posturalna omaglica, presinkopa, sinkopa, hipotenzija i ortostatska hipotenzija) bila je niska ($< 2\%$) i nije se značajno razlikovala između skupina liječenih ertugliflozinom i onih koje su primale placebo. Prema analizama podskupina u širem skupu objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, incidencija deplecije volumena među ispitanicima kojima je eGFR iznosio < 60 ml/min/1,73 m², ispitanicima u dobi od ≥ 65 godina i ispitanicima koji su uzimali diuretike bila je veća u skupinama liječenima ertugliflozinom nego u skupini liječenoj usporednim lijekom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Incidencija među ispitanicima kojima je eGFR bio < 60 ml/min/1,73 m² iznosila je 5,1% za skupinu liječenu ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 2,6% za skupinu liječenu ertugliflozinom u dozi od 15 mg i 0,5% za skupinu liječenu usporednim lijekom, dok je među onima kojima je eGFR bio od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² incidencija iznosila 6,4% u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 3,7% u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg i 0% u skupini liječenoj usporednim lijekom.

Hipoglikemija

Prema objedinjenim podacima iz placebom kontroliranih ispitivanja, incidencija dokumentirane hipoglikemije bila je viša u bolesnika koji su primali ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg (5% odnosno 4,5%) u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,9%). U toj je populaciji incidencija teške hipoglikemije u svakoj skupini iznosila 0,4%. Kada se ertugliflozin primjenjivao kao monoterapija, incidencija hipoglikemijskih događaja iznosila je 2,6% u obje skupine koje su primale ertugliflozin, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 0,7%. Kada se primjenjivao kako dodatak metforminu, incidencija događaja hipoglikemije iznosila je 7,2% u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 5 mg, 7,8% u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 15 mg te 4,3% u skupini koja je primala placebo.

Kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak metforminu i uspoređivao sa sulfonilurejom, incidencija hipoglikemije bila je viša uz sulfonilureju (27%) nego uz ertugliflozin (5,6% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 8,2% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg).

U podispitivanjima u sklopu ispitivanja VERTIS CV, kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak inzulinu, uz metformin ili bez njega, incidencija dokumentirane hipoglikemije iznosila je 39,4% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 38,9% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 37,5% uz placebo. Kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak sulfonilureji, incidencija hipoglikemije iznosila je 7,3% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 9,3% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 4,2% uz placebo. Kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak metforminu i sulfonilureji, incidencija hipoglikemije iznosila je 20% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 26,5% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 14,5% uz placebo.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji su primjenjivali inzulin, sulfonilureju ili meglitinide kao osnovnu terapiju, stopa dokumentirane hipoglikemije iznosila je 36% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 27% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 36% uz placebo (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Dijabetička ketoacidoza

U ispitivanju VERTIS CV ketoacidoza je utvrđena u 19 (0,3%) bolesnika liječenih ertugliflozinom te 2 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo. U ostalih 7 kliničkih ispitivanja faze 3 u sklopu razvojnog programa ertugliflozina ketoacidoza je utvrđena u 3 (0,1%) bolesnika liječenih ertugliflozinom te 0 (0%) bolesnika koji su primali usporedni lijek (vidjeti dio 4.4).

Povišene vrijednosti kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije i događaji povezani s bubrezima

Početna povišenja srednje vrijednosti kreatinina i smanjenja srednje vrijednosti eGFR-a u bolesnika liječenih ertugliflozinom obično su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali umjereno oštećenje funkcije bubrega imali su veće srednje vrijednosti promjene, koje se nisu vratile na početnu vrijednost u 26. tjednu; te su se promjene povukle nakon prekida liječenja.

U ispitivanju VERTIS CV, liječenje ertugliflozinom bilo je povezano s početnim smanjenjem srednje vrijednosti eGFR-a (koje je u 6. tjednu iznosilo -2,7, -3,8 odnosno -0,4 ml/min/1,73 m² u skupinama koje su primale ertugliflozin u dozi od 5 mg, ertugliflozin u dozi od 15 mg odnosno placebo), nakon kojega je uslijedio oporavak prema početnim vrijednostima. Dugotrajni nastavak liječenja ertugliflozinom bio je povezan sa sporijim smanjenjem eGFR-a u usporedbi s placebo (do 260. tjedna).

U ispitivanju VERTIS CV, incidencija nuspojava povezanih s bubrezima (npr. akutna ozljeda bubrega, oštećenje funkcije bubrega, akutno prerenalno zatajenje) iznosila je 4,2% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 4,3% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 4,7% uz placebo u ukupnoj populaciji, a 9,7% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 10% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 10,2% uz placebo u bolesnika kojima je eGFR iznosio od 30 do manje od 60 ml/min/1,73 m².

Genitalne gljivične infekcije

Prema objedinjenim podacima iz tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja, genitalne gljivične infekcije u žena (npr. genitalna kandidijaza, genitalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, vulvitis, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalna gljivična infekcija, vulvovaginitis) javile su se u 9,1% žena liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 12% onih liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 3% žena koje su uzimale placebo. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 0,6% žena liječenih ertugliflozinom te 0% onih koje su primale placebo (vidjeti dio 4.4).

U istom skupu objedinjenih podataka, genitalne gljivične infekcije u muškaraca (npr. kandidni balanitis, balanopostitis, genitalna infekcija, genitalna gljivična infekcija) javile su se u 3,7% muškaraca liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 4,2% onih liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 0,4% muškaraca koji su uzimali placebo. Genitalne gljivične infekcije češće su se javljale u neobrezanih muškaraca. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 0,2% muškaraca

liječenih ertugliflozinom te 0% onih koji su primali placebo. U rijetkim je slučajevima prijavljena fimozis te je u nekim slučajevima provedeno obrezivanje (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnih puteva

U ispitivanju VERTIS CV infekcije mokraćnih puteva nastupile su u 12,2% bolesnika liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 12% bolesnika liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 10,2% bolesnika koji su primali placebo. Incidencija ozbiljnih infekcija mokraćnih puteva iznosila je 0,9% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 0,4% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 0,8% uz placebo.

U ostalih 7 kliničkih ispitivanja faze 3 u sklopu razvojnog programa ertugliflozina incidencija infekcija mokraćnih puteva iznosila je 4% i 4,1% u skupinama liječenima ertugliflozinom u dozi od 5 mg i 15 mg, odnosno 3,9% u bolesnika koji su primali placebo. Većina događaja bila je blage ili umjerene težine te nije prijavljen nijedan ozbiljan slučaj.

Sitagliptin

Osim nuspojava opisanih u prethodnoj tablici, nuspojave prijavljene bez obzira na uzročnu povezanost s lijekom koje su se javile u najmanje 5% bolesnika i bile češće u bolesnika liječenih sitagliptinom uključivale su infekciju gornjih dišnih puteva i nazofaringitis. Dodatne nuspojave prijavljene bez obzira na uzročnu povezanost s lijekom koje su se javljale češće u bolesnika liječenih sitagliptinom (nisu dosegle razinu od 5%, ali je njihova incidencija bila > 0,5% veća u bolesnika liječenih sitagliptinom nego u kontrolnoj skupini) uključivale su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

Neke su nuspojave primijećene češće u ispitivanjima kombinirane primjene sitagliptina i drugih lijekova za liječenje dijabetesa nego u ispitivanjima sitagliptina u monoterapiji. Te su nuspojave uključivale hipoglikemiju (učestalost vrlo česta s kombinacijom sulfonilureje i metformina), gripu (česta s inzulinom [u kombinaciji s metforminom ili bez njega]), mučninu i povraćanje (česte s metforminom), flatulenciju (česta s metforminom ili pioglitazonom), konstipaciju (česta s kombinacijom sulfonilureje i metformina), periferni edem (česta s pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina), somnolenciju i proljev (manje česte s metforminom) i suha usta (manje česta s inzulinom [u kombinaciji s metforminom ili bez njega]).

Ispitivanje TECOS (engl. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti kod primjene sitagliptina (TECOS) uključivalo je 7332 bolesnika liječena sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) i 7339 bolesnika koji su primali placebo u populaciji predviđenoj za liječenje. Obje su terapije bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo.

U populaciji predviđenoj za liječenje incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju iznosila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 2,5% u onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju na početku ispitivanja iznosila je 1% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 0,7% u onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih slučajeva pankreatitisa iznosila je 0,3% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,2% u onih koji su primali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja lijekom Steglujan treba primijeniti uobičajene potporne mjere (npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz probavnog sustava, uvesti kliničko praćenje, uključujući elektrokardiogram, i po potrebi započeti potpunu terapiju) u skladu s bolesnikovim kliničkim statusom.

Ertugliflozin

Ertugliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravim ispitanicima nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 300 mg i višestrukih doza do 100 mg na dan tijekom 2 tjedna. Nisu utvrđeni mogući akutni simptomi i znakovi predoziranja. Uklanjanje ertugliflozina hemodijalizom nije se ispitalo.

Sitagliptin

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zdravim su ispitanicima davane jednokratne doze do 800 mg sitagliptina. U jednom ispitivanju pri dozi od 800 mg sitagliptina opaženo je minimalno produljenje QTc-intervalu koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustava s dozama višima od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu zamijećene o dozi ovisne klinički značajne nuspojave uz sitagliptin u dozama do 600 mg na dan tijekom najdulje 10 dana odnosno u dozi do 400 mg na dan tijekom najdulje 28 dana.

Sitagliptin se može u maloj mjeri ukloniti hemodijalizom. U kliničkim je ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3 do 4 sata uklonjeno približno 13,5% doze lijeka. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti produljenje hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD24

Mehanizam djelovanja

Steglujan je kombinacija dva antihyperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2: ertugliflozina, koji je inhibitor SGLT2, i sitagliptinfosfata, koji je inhibitor DPP-4.

Ertugliflozin

SGLT2 je glavni prijenosnik odgovoran za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. Ertugliflozin je potentan, selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT2. Inhibicijom SGLT2 ertugliflozin smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze u bubrežima i snižava bubrežni prag za glukozu te tako povećava izlučivanje glukoze mokraćom.

Sitagliptin

Sitagliptin pripada skupini oralnih antihyperglikemijskih lijekova koji se zovu inhibitori DPP-4. Poboljšanje regulacije glikemije opaženo kod primjene ovog lijeka moglo bi biti posredovano povećanjem razina aktivnih inkretinskih hormona. Inkretinski hormoni, uključujući peptid-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP), oslobađaju se u crijevima tijekom cijelog dana, a njihove se razine povećavaju u odgovoru na obrok. Inkretini su dio endogenog sustava koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad su koncentracije glukoze u krvi normalne ili povišene, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta stanica gušterače, i to

unutarstaničnim signalnim putovima koji uključuju ciklički adenosin monofosfat (engl. *adenosine monophosphate*, AMP). Liječenje GLP-1 ili inhibitorima DPP-4 u životinjskim modelima dijabetesa tipa 2 dokazano je poboljšalo odgovor beta stanica na glukozu i potaknulo biosintezu i otpuštanje inzulina. Pri višim razinama inzulina povećava se apsorpcija glukoze u tkiva. Nadalje, GLP-1 smanjuje lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače. Snižene koncentracije glukagona, zajedno s povišenim razinama inzulina, uzrokuju smanjenje proizvodnje glukoze u jetri, što dovodi do sniženja razine glukoze u krvi. Učinci GLP-1 i GIP-a ovisni su o glukozu, tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u krvi ne opaža da GLP-1 potiče oslobađanje inzulina i smanjuje lučenje glukagona. I GLP-1 i GIP jače potiču otpuštanje inzulina kada se razina glukoze povisi iznad normalnih koncentracija. Nadalje, GLP-1 ne narušava normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. Aktivnost GLP-1 i GIP-a ograničava enzim DPP-4, koji uzrokuje brzu hidrolizu inkretinskih hormona i stvara neaktivne spojeve. Sitagliptin sprječava hidrolizu inkretinskih hormona koju uzrokuje DPP-4 te tako povećava koncentracije aktivnih oblika GLP-1 i GIP-a u plazmi. Povećavajući razine aktivnih inkretinskih hormona, sitagliptin pojačava otpuštanje inzulina i snizuje razine glukagona na način ovisan o glukozu. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 i hiperglikemijom te promjene razina inzulina i glukagona dovode do sniženja razina HbA_{1c} te sniženja koncentracija glukoze natašte i nakon obroka. O glukozu ovisan mehanizam sitagliptina razlikuje se od mehanizma sulfonilureja, koje pojačavaju lučenje inzulina čak i kada su razine glukoze niske te mogu uzrokovati hipoglikemiju u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i zdravih ispitanika. Sitagliptin je potentan i visokoselektivan inhibitor enzima DPP-4, koji pri terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9.

U dvodnevnom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, sitagliptin primijenjen samostalno povisio je koncentraciju aktivnog GLP-1, dok je metformin primijenjen samostalno povisio koncentraciju aktivnog i ukupnog GLP-1 u sličnoj mjeri. Istodobna primjena sitagliptina i metformina imala je aditivan učinak na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je povisio koncentraciju aktivnog GIP-a, dok metformin nije.

Farmakodinamički učinci

Ertugliflozin

Izlučivanje glukoze mokraćom i volumen mokraće

U zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 nakon primjene jedne i višestrukih doza ertugliflozina primijećeno je o dozi ovisno povećanje količine glukoze izlučene u mokraću. Model odgovora s obzirom na dozu ukazuje na to da ertugliflozin u dozi od 5 mg, odnosno 15 mg dovodi do gotovo maksimalnog izlučivanja glukoze mokraćom (engl. *urinary glucose excretion*, UGE) u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2, uzrokujući maksimalnu inhibiciju od 87% odnosno 96%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Regulacija glikemije

Djelotvornost i sigurnost ertugliflozina u regulaciji glikemije kod kombinacije sa sitagliptinom ispitivane su u tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa placebom i aktivnim usporednim lijekom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3, u kojima je sudjelovalo 1985 bolesnika s dijabetesom tipa 2. U ta je tri ispitivanja raspodjela ispitanika po rasama uključivala 72,9% do 90,4% bijelaca, 0% do 20,3% Azijaca, 1,9% do 4,5% crnaca i 4,8% do 5,4% pripadnika drugih rasa. Bolesnici hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla činili su 15,6% do 36,1% populacije. Srednja vrijednost dobi bolesnika u tim je trija ispitivanjima iznosila 55,1 do 59,1 godinu (raspon: 21 - 85 godina). U tim je trija ispitivanjima 16,2% do 29,9% bolesnika bilo u dobi od ≥ 65 godina, a 2,3% do 2,8% njih u dobi od ≥ 75 godina.

Faktorijalno ispitivanje ertugliflozina i sitagliptina kao dodataka metforminu u kombiniranoj terapiji
Ukupno su 1233 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovala u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom u dozi od 100 mg u odnosu na pojedinačne sastavnice. Bolesnici s dijabetesom tipa 2 kojima glikemija nije

bila dovoljno dobro regulirana monoterapijom metforminom (≥ 1500 mg/dan) bili su randomizirani u jednu od pet skupina liječenih aktivnom terapijom: ertugliflozin u dozi od 5 mg ili 15 mg, sitagliptin 100 mg ili sitagliptin 100 mg u kombinaciji s ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg jedanput na dan kao dodatak kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Rezultati u 26. tjednu faktorijskog ispitivanja ertugliflozina i sitagliptina kao dodataka metforminu u kombiniranoj terapiji u odnosu na pojedinačne sastavnice zasebno*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Početna vrijednost (srednja)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Razlika u odnosu na sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
ertugliflozin 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)					
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Tjelesna težina (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Početna vrijednost (srednja)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Razlika u odnosu na sitagliptin (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] $p < 0,001$ u odnosu na kontrolnu skupinu.

[§] $p < 0,001$ u odnosu na odgovarajuću dozu ertugliflozina ili sitagliptina (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Ertugliflozin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sitagliptinom

Ukupno su 463 bolesnika s dijabetesom tipa 2 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana metforminom (≥ 1500 mg/dan) i sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan sudjelovala u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost ertugliflozina. Bolesnici su bili randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placeba jedanput na dan kao dodatka kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom i sitagliptinom (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Rezultati u 26. tjednu ispitivanja ertugliflozina kao dodatka kombiniranom liječenju metforminom i sitagliptinom*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,0	8,0
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [‡] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Tjelesna težina (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	87,6	86,6	86,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [‡] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, prethodne antihiperglikemike, početni eGFR te interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] p < 0,001 u odnosu na placebo.

[§] p < 0,001 u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Kombinirana terapija ertugliflozinom i sitagliptinom

Ukupno je 291 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz dijetu i tjelovježbu sudjelovao u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom placebo kontroliranom ispitivanju provedenom kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost ertugliflozina u kombinaciji sa sitagliptinom. Ti su bolesnici, koji nisu primali nikakvu osnovnu antihiperglikemijsku terapiju, bili randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg ili ertugliflozina u dozi od 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom (100 mg) ili placeba jedanput na dan (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Rezultati u 26. tjednu ispitivanja kombinirane terapije ertugliflozinom i sitagliptinom*

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Početna vrijednost (srednja)	8,9	9,0	9,0
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] i 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Tjelesna težina (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Početna vrijednost (srednja)	90,8	91,3	95,0
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N vrijednost uključuje sve bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka i kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] $p < 0,001$ u odnosu na placebo.

[§] $p < 0,001$ u odnosu na placebo (na temelju usporedbe prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Glukoza u plazmi natašte

U tri placebom kontrolirana ispitivanja ertugliflozin je doveo do statistički značajnih sniženja vrijednosti glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG). Sniženje FPG-a korigirano za placebo uz ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg iznosilo je 1,92 odnosno 2,44 mmol/l kod primjene u monoterapiji, 1,48 odnosno 2,12 mmol/l kod primjene u kombinaciji s metforminom te 1,40 odnosno 1,74 mmol/l kod primjene u kombinaciji s metforminom i sitagliptinom.

Kombinacija ertugliflozina i sitagliptina dovela je do značajno većih sniženja FPG-a u usporedbi sa sitagliptinom ili ertugliflozinom primijenjenima samostalno, odnosno u usporedbi s placebom. Kombinacija ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg i sitagliptina snizila je FPG za dodatnih 0,46 - 0,65 mmol/l u odnosu na ertugliflozin primijenjen samostalno, odnosno za dodatnih 1,02 - 1,28 mmol/l u odnosu na sitagliptin primijenjen samostalno. Sniženje korigirano za placebo uz ertugliflozin u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom iznosilo je 2,16 odnosno 2,56 mmol/l.

Djelotvornost u bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥ 10%

U ispitivanju provedenom u bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} 7,5 - 11% koji nisu odgovarajuće regulirani metforminom, u podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥ 10% liječenje ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom dovelo je do sniženja HbA_{1c} od 2,35% odnosno 2,66%, u usporedbi sa sniženjima od 2,10%, 1,30%, odnosno 1,82% postignutima uz samostalno primijenjen ertugliflozin u dozi od 5 mg, ertugliflozin u dozi od 15 mg odnosno sitagliptin.

Postprandijalna glukoza

Kada se primjenjivao u monoterapiji, ertugliflozin u dozi 5 mg i 15 mg ostvario je statistički značajno sniženje postprandijalnih vrijednosti glukoze (PPG) 2 sata nakon obroka korigirano za placebo od 3,83 mmol/l odnosno 3,74 mmol/l.

Primjena ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom dovela je do statistički značajnog sniženja PPG-a 2 sata nakon obroka korigiranog za placebo od 3,46 odnosno 3,87 mmol/l.

Krvni tlak

Nakon 26 tjedana liječenja, kombinacija ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg sa sitagliptinom u dozi od 100 mg dovela je do statistički značajnih sniženja sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi sa sitagliptinom primijenjenim samostalno (-2,8 mmHg uz E5/S100 odnosno -3,0 mmHg uz E15/S100) ili placebo (-4,4 mmHg uz E5/S100 odnosno -6,4 mmHg uz E15/S100). Nadalje, kada se primjenjivao kao dodatak osnovnoj terapiji metforminom i sitagliptinom, ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg doveo je do statistički značajnih sniženja sistoličkog krvnog tlaka umanjениh za placebo od 2,9 mmHg odnosno 3,9 mmHg.

Analiza podskupina

U bolesnika s dijabetesom tipa 2 liječenih ertugliflozinom u kombinaciji sa sitagliptinom, poboljšanje vrijednosti HbA_{1c} bilo je slično u svim podskupinama definiranim prema dobi, spolu, rasi i trajanju dijabetesa melitusa tipa 2.

Kardiovaskularni ishodi

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti kod primjene ertugliflozina (VERTIS CV)

Učinak ertugliflozina na kardiovaskularni rizik u odraslih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ocjenjivao se u ispitivanju VERTIS CV, multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju vođenom događajima. U ispitivanju se uspoređivao rizik od nastupa velikog štetnog kardiovaskularnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE) uz ertugliflozin u odnosu na placebo kada se dodaju i primjenjuju istodobno sa standardnim terapijama za dijabetes i aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest.

Randomizirano je ukupno 8246 bolesnika (placebo N=2747, ertugliflozin 5 mg N=2752, ertugliflozin 15 mg N=2747) koji su praćeni tijekom medijana od 3 godine. Srednja vrijednost dobi bila je 64 godine, a približno 70% bolesnika bili su muškarci.

Svi bolesnici u ispitivanju na početku su imali nedovoljno dobro reguliran dijabetes melitus tipa 2 (HbA_{1c} 7% ili veći). Srednje trajanje dijabetesa melitusa tipa 2 iznosilo je 13 godina, srednja početna vrijednost HbA_{1c} bila je 8,2%, a srednja vrijednost eGFR-a 76 ml/min/1,73 m². Na početku ispitivanja bolesnici su primali jedan (32%) ili više (67%) antidijabetika, uključujući metformin (76%), inzulin (47%), sulfonilureje (41%), inhibitore DPP-4 (11%) i agoniste GLP-1 receptora (3%).

Gotovo su svi bolesnici (99%) na početku ispitivanja imali potvrđenu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest. Približno 24% bolesnika imalo je zatajenje srca u anamnezi. Primarna mjera ishoda u ispitivanju VERTIS CV bilo je vrijeme do prvog nastupa MACE događaja (smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda).

Ertugliflozin je pokazao neinferiornost u odnosu na placebo u pogledu MACE događaja (vidjeti Tablicu 5). Zasebni rezultati za doze od 5 mg i 15 mg bili su u skladu s rezultatima za objedinjene doze skupine.

U bolesnika liječenih ertugliflozinom stopa hospitalizacija zbog zatajenja srca bila je niža nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 5 i Sliku 1).

Tablica 5: Analiza MACE događaja i njegovih sastavnica te hospitalizacija zbog zatajenja srca iz ispitivanja VERTIS CV*

Mjera ishoda [†]	Placebo (N=2747)		Ertugliflozin (N=5499)		Omjer hazarda u odnosu na placebo (CI) [‡]
	N (%)	Stopa događaja (na 100 bolesnik-godina)	N (%)	Stopa događaja (na 100 bolesnik-godina)	
MACE (smrt zbog KV uzroka, IM bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
IM bez smrtnog ishoda	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Smrt zbog KV uzroka	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=broj bolesnika, CI=interval pouzdanosti, KV=kardiovaskularni, IM=infarkt miokarda.

* Skup podataka za analizu obuhvaća bolesnike predviđene za liječenje.

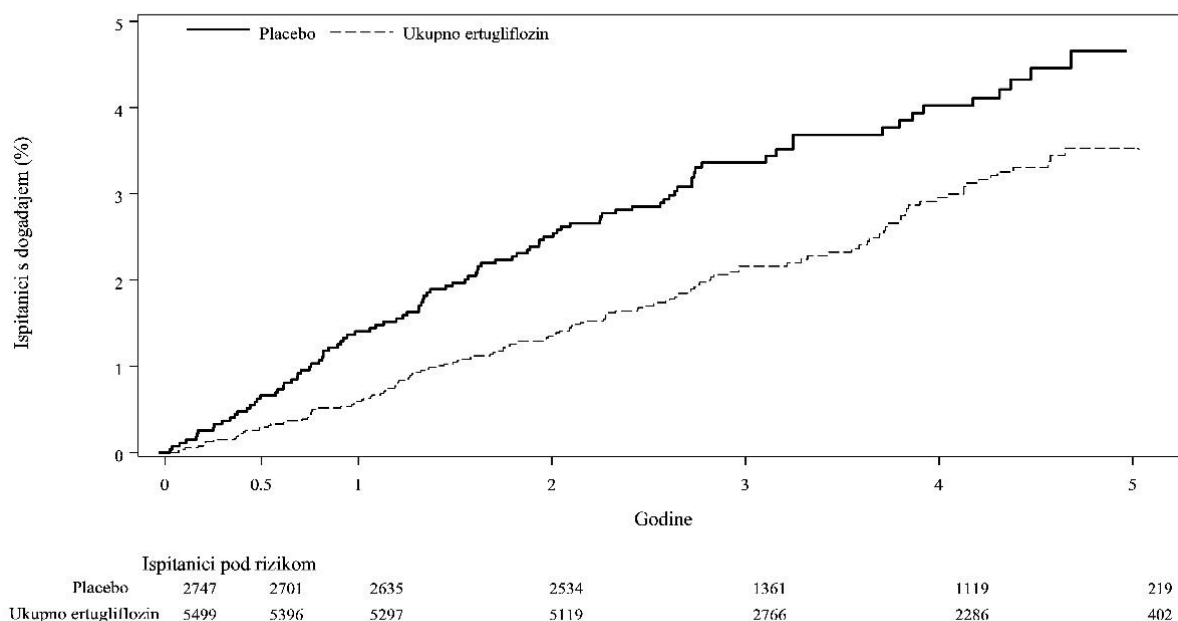
[†] MACE događaji ocjenjivali su se u ispitanika koji su uzeli najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka, a za ispitanike koji su prekinuli primjenu ispitivanog lijeka prije završetka ispitivanja cenzurirali su se događaji koji su nastupili više od 365 dana nakon uzimanja posljednje doze ispitivanog lijeka. Ostale mjere ishoda ocjenjivale su se obuhvaćajući sve randomizirane ispitanike i događaje koji su nastupili u bilo kojem trenutku nakon uzimanja prve doze ispitivanog lijeka do datuma posljednjeg kontakta.

Za svaku mjeru ishoda analizirao se ukupan broj prvih događaja.

[‡] Za MACE događaje naveden je CI od 95,6%, dok je za ostale mjere ishoda naveden CI od 95%.

[#] Nije se ocjenjivala statistička značajnost jer to nije bio dio unaprijed specificiranog postupka sekvencijskog testiranja

Slika 1: Vrijeme do prvog nastupa hospitalizacije zbog zatajenja srca



Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti kod primjene sitagliptina (TECOS)

Ispitivanje TECOS bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u 14 671 bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA_{1c} od $\geq 6,5$ do 8,0% i potvrđenom KV bolešću, koji su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti bolesnici čiji je eGFR iznosio < 30 ml/min/1,73 m². Ispitivana populacija uključivala je 2004 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina te 3324 bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tijekom ispitivanja ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA_{1c} između skupine liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$. Primarna kardiovaskularna mjera ishoda bila je sastavljena od prvog nastupa smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda uključivale su prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda; prvu pojavu pojedinih elemenata primarne mjere ishoda; smrt zbog bilo kojeg uzroka; te hospitalizaciju zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak standardnom liječenju nije povećao rizik od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, kao ni rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u usporedbi sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Omjer hazarda (95% CI)	p-vrije- dnost [†]
	N (%)	Stopa inciden- cije na 100 bolesnik- godina *	N (%)	Stopa inciden- cije na 100 bolesnik- godina *		
Analiza u populaciji predviđenoj za liječenje						
Broj bolesnika	7332		7339			
Primarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Sekundarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundarni ishod						
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim ishodom i bez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina izračunava se kao $100 \times (\text{ukupan broj bolesnika s} \geq 1 \text{ događajem tijekom primjenjivog razdoblja izloženosti po ukupnom broju bolesnik-godina praćenja})$.

[†] Na temelju Coxova modela stratificiranog prema regijama. Za objedinjene mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju neinferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale mjere ishoda p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.

[‡] Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca prilagođena je za zatajenje srca u anamnezi na početku ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Steglujan u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju dijabetesa tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Steglujan

Steglujan se pokazao bioekvivalentnim istodobnoj primjeni tableta ertugliflozina i sitagliptina u odgovarajućim dozama.

Učinci punomasnog obroka na farmakokinetiku ertugliflozina i sitagliptina kada se primjenjuju u obliku Steglujan tableta usporedivi su s onima opaženima kod njihove primjene u zasebnim tabletama. Primjena lijeka Steglujan s hranom snizila je $C_{\max}$ ertugliflozina za 29%, no nije značajno utjecala na $AUC_{\inf}$ ertugliflozina, kao ni na $AUC_{\inf}$ i $C_{\max}$ sitagliptina.

Ertugliflozin

Opći uvod

Farmakokinetika ertugliflozina slična je u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2. Srednja vrijednost AUC-a i $C_{\max}$ u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 398 ng·h/ml odnosno 81 ng/mg uz ertugliflozin u dozi od 5 mg jedanput na dan, te 1193 ng·h/ml odnosno 268 ng/ml uz ertugliflozin u dozi od 15 mg jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4 do 6 dana primjene ertugliflozina jedanput na dan. Farmakokinetika ertugliflozina nije ovisna o vremenu, a njegova akumulacija u plazmi nakon višestruke primjene iznosi 10 - 40%.

Apsorpcija

Vršne koncentracije ertugliflozina u plazmi (medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi [$T_{\max}$]) nakon primjene jednokratne peroralne doze od 5 mg i 15 mg nastupaju 1 sat nakon primjene natašte. $C_{\max}$ i AUC ertugliflozina u plazmi povećavaju se proporcionalno dozi nakon primjene pojedinačnih doza od 0,5 mg do 300 mg i nakon višestrukih doza od 1 mg do 100 mg. Apsolutna bioraspoloživost ertugliflozina nakon peroralne primjene doze od 15 mg iznosi približno 100%.

Primjena ertugliflozina uz punomastan i visokokaloričan obrok snižava $C_{\max}$ ertugliflozina za 29% i produljuje $T_{\max}$ za približno 1 sat, ali ne mijenja AUC u usporedbi s primjenom natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku ertugliflozina ne smatra se klinički značajnim pa se ertugliflozin može primjenjivati s hranom ili bez nje. U kliničkim ispitivanjima faze 3 ertugliflozin se primjenjivao neovisno o obrocima.

Ertugliflozin je supstrat prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije ertugliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi 86 l. Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi iznosi 93,6% i neovisno je o koncentracijama ertugliflozina u plazmi. Vezivanje za proteine u plazmi nije značajno izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Omjer koncentracije ertugliflozina u krvi i plazmi iznosi 0,66.

In vitro, ertugliflozin nije supstrat prijenosnika organskih aniona 1 i 3 (engl. *organic anion transporters*, OAT1, OAT3), prijenosnika organskih kationa 1 i 2 (engl. *organic cation transporters*, OCT1, OCT2) ni polipeptidnih prijenosnika organskih aniona 1B1 i 1B3 (engl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP1B1, OATP1B3).

Biotransformacija

Primarni mehanizam klirensa ertugliflozina je metabolizam. Glavni put metabolizma ertugliflozina je O-glukuronidacija posredovana enzimima UGT1A9 i UGT2B7, kojom nastaju dva glukuronida koja su farmakološki inaktivna pri klinički značajnim koncentracijama. Metabolizam ertugliflozina posredovan CYP enzimima (oksidacijski metabolizam) je minimalan (12%).

Eliminacija

Srednja vrijednost sistemskog klirensa iz plazme nakon intravenske doze od 100 µg iznosila je 11 l/h. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjena srednja vrijednost poluvremena eliminacije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega iznosila je 17 sati. Nakon primjene oralne otopine [¹⁴C]-ertugliflozina u zdravih ispitanika, približno 41% radioaktivnosti povezane s lijekom eliminiralo se stolicom, a približno 50% mokraćom. Svega 1,5% primijenjene doze izlučilo se u obliku neizmijenjenog ertugliflozina u mokraću, a 34% u obliku neizmijenjenog ertugliflozina u stolicu, što je vjerojatno posljedica izlučivanja glukuronidnih metabolita u žuč i njihove kasnije hidrolize u ishodišni spoj.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkom farmakološkom ispitivanju faze 1 provedenom u bolesnika s dijabetesom tipa 2 te blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (utvrđenim na temelju eGFR-a), srednja vrijednost povećanja AUC-a ertugliflozina nakon primjene jednokratne doze ertugliflozina od 15 mg bila je ≤ 1,7 puta veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Ta se povećanja AUC-a ertugliflozina ne smatraju klinički značajnima. Nije bilo klinički značajnih razlika u vrijednostima C_{max} ertugliflozina između skupina s različitim stupnjevima funkcije bubrega. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata smanjivalo se s povećanjem težine oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi nije bilo izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Umjereno oštećenje funkcije jetre (prema Child-Pugh klasifikaciji) nije povećalo izloženost ertugliflozinu. AUC ertugliflozina smanjio se za približno 13%, a C_{max} za približno 21% u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. To smanjenje izloženosti ertugliflozinu ne smatra se klinički značajnim. Nema kliničkog iskustva s primjenom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji (teško oštećenje). Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi nije bilo izmijenjeno u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja ertugliflozina u pedijatrijskih bolesnika.

Učinci dobi, tjelesne težine, spola i rase

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob, tjelesna težina, spol i rasa nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku ertugliflozina.

Sitagliptin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika, sitagliptin se brzo apsorbirao, a medijan T_{max} nastupio je 1 – 4 sata nakon primjene doze. Srednja vrijednost AUC-a sitagliptina u plazmi iznosila je 8,52 µM•h, a C_{max} 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina iznosi približno 87%. Budući da istodobna primjena sitagliptina s punomasnim obrokom nije imala učinka na farmakokinetiku, Steglujan se može uzimati s hranom ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi povećavao se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za C_{max} i C_{24h} (povećanje C_{max} je bilo veće, a C_{24h} manje od povećanja proporcionalnog dozi).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije sitagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske doze od 100 mg u zdravih ispitanika iznosi približno 198 l. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog za proteine u plazmi je nizak (38%).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno eliminira u neizmijenjenom obliku mokraćom, a tek manji dio se metabolizira. Približno se 79% sitagliptina izluči mokraćom u neizmijenjenom obliku.

Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina približno 16% radioaktivnosti izlučilo se u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da će oni pridonijeti inhibicijskom djelovanju sitagliptina na DPP-4 u plazmi. Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

In vitro podaci pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina zdravim ispitanicima, približno 100% primijenjene radioaktivnosti eliminiralo se stolicom (13%) ili mokraćom (87%) unutar jednog tjedna od primjene doze. Prividni terminalni $t_{1/2}$ sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg iznosio je približno 12,4 sata. Sitagliptin se minimalno akumulira nakon višekratnih doza. Bubrežni klirens sitagliptina bio je približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina primarno se odvija izlučivanjem putem bubrega i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog prijenosnika-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u bubrežnu eliminaciju sitagliptina. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u prijenosu sitagliptina. Sitagliptin je i supstrat P-gp-a, koji bi također mogao biti uključen u posredovanje u bubrežnoj eliminaciji sitagliptina. Međutim, ciklosporin, inhibitor P-gp-a, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat prijenosnika OCT2, OAT1 ili peptidnog prijenosnika 1/2 (PEPT1/2). *In vitro* sitagliptin nije inhibirao prienos posredovan OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) ili p-glikoproteinom (do $250\text{ }\mu\text{M}$) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U kliničkom ispitivanju sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje na to da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor P-gp-a.

Interakcije s drugim lijekovima

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Steglujan s drugim lijekovima; međutim, takva su ispitivanja provedena s pojedinačnim djelatnim tvarima.

Ocjena ertugliflozina *in vitro*

U ispitivanjima *in vitro* ertugliflozin i glukuronidi ertugliflozina nisu inhibirali niti inaktivirali CYP enzime 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ni 3A4 te nisu inducirali CYP enzime 1A2, 2B6 ni 3A4. Ertugliflozin i glukuronidi ertugliflozina nisu inhibirali aktivnost UGT enzima 1A6, 1A9 ni 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin je bio slab inhibitor UGT enzima 1A1 i 1A4 *in vitro* pri višim koncentracijama koje nisu klinički relevantne. Glukuronidi ertugliflozina nisu utjecali na te izooblike. Sveukupno nije vjerojatno da će ertugliflozin utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji se eliminiraju uz pomoć navedenih enzima.

Ertugliflozin ili glukuronidi ertugliflozina ne inhibiraju značajno prijenosnike P-gp, OCT2, OAT1 ili OAT3, kao ni polipeptidne prijenosnike OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički relevantnim koncentracijama *in vitro*. Sveukupno nije vjerojatno da će ertugliflozin utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati navedenih prijenosnika.

Ocjena sitagliptina *in vitro*

Podaci iz ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira niti inducira izoenzime CYP450. U kliničkim ispitivanjima sitagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, gliburida,

simvastatina, roziglitazona, varfarina ni oralnih kontraceptiva, što pruža *in vivo* dokaz o maloj sklonosti za uzrokovanje interakcija sa supstratima enzima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i OCT-a. Sitagliptin može biti blagi inhibitor P-gp-a *in vivo*.

Ispitivanja prijenosa *in vitro* pokazala su da je sitagliptin supstrat P-gp-a i prijenosnika OAT3. Probenecid je *in vitro* inhibirao transport sitagliptina posredovan OAT3, premda se rizik od klinički značajnih interakcija smatra malim. Nije ispitana istodobna primjena sitagliptina s inhibitorima OAT3 *in vivo*.

Osobitosti u bolesnika

Farmakokinetika sitagliptina u načelu je bila slična u zdravih ispitanika i u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega metabolizam, uključujući i onaj putem CYP3A4, ima malu ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u uvjetima teškog oštećenja funkcije bubrega ili terminalne faze bubrežne bolesti.

U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, AUC sitagliptina u plazmi blago se povećao u bolesnika kojima je GFR bio ≥ 45 i < 90 ml/min. Budući da povećanja ovog razmjera nisu klinički relevantna, u tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze sitagliptina za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno eliminira putem bubrega, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike iz ispitivanja faze 1 i 2, dob nije imala klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 – 80 godina) imali su približno 19% više koncentracije sitagliptina u plazmi u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja primjene sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika.

Druge osobitosti bolesnika

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (ITM). Prema analizi objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja faze 1, kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici iz ispitivanja faze 1 i 2, ove značajke nisu imale klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Ertugliflozin

Općenita toksičnost

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih peroralnih doza provedena su u miševa, štakora i pasa, a trajala su do 13, 26 odnosno 39 tjedana. Znakovi toksičnosti koji su se smatrali štetnima obično su se opažali pri razinama izloženosti koje su bile ≥ 77 puta veće od izloženosti nevezanom spoju u ljudi (AUC) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg/dan. Glavnina toksičnosti bila je u skladu s farmakologijom povezanom s gubitkom glukoze mokraćom, a uključivala je smanjenje tjelesne težine i udjela masnoće u tijelu, povećanu konzumaciju hrane, proljev, dehidraciju, snižene vrijednosti glukoze u serumu i povišenja drugih serumskih parametara koji odražavaju pojačan metabolizam proteina, glukoneogenezu i neravnotežu elektrolita, te promjene u mokraći, kao što su poliurija, glukozurija i kalciturija. Mikroskopske promjene povezane s glukozurijom i/ili kalciturijom opažene samo u glodavaca uključivale su proširenje bubrežnih tubula, hipertrofiju sloja *zona glomerulosa* kore nadbubrežne žlijezde (štakori) i povećanje trabekularne kosti (štakori). Uz izuzetak emeze, u pasa nisu opaženi toksični štetni učinci pri razinama izloženosti koje su bile 379 puta veće od izloženosti nevezanom spoju u ljudi (AUC) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg/dan.

Kancerogeneza

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na miševima ertugliflozin se primjenjivao oralnom sondom u dozama od 5, 15 i 40 mg/kg na dan. Pri dozama do 40 mg/kg na dan (razina izloženosti približno 41 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, utvrđenoj na temelju AUC-a) nisu utvrđeni neoplastični nalazi povezani s ertugliflozinom. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima ertugliflozin se primjenjivao oralnom sondom u dozama od 1,5, 5 i 15 mg/kg na dan. Neoplastični nalazi povezani s ertugliflozinom uključivali su povećanu incidenciju dobroćudnog feokromocitoma srži nadbubrežne žlijezde u mužjaka štakora pri dozi od 15 mg/kg na dan. Taj se nalaz pripisao malapsorpciji ugljikohidrata koja je izmijenila homeostazu kalcija, i nije se smatrao relevantnim za rizik kod ljudi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no-observed-effect level*, NOEL) za neoplaziju iznosila je 5 mg/kg na dan (približno 16 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan).

Mutagenеза

Ertugliflozin nije bio mutagen ni klastogen, uz metaboličku aktivaciju ili bez nje, u testu reverzne mutacije mikroorganizama, citogenetskom testu (ljudski limfociti) *in vitro* i mikronukleusnom testu na štakorima *in vivo*.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju učinaka na plodnost i embrionalni razvoj na štakorima, mužjacima i ženkama štakora primijenjen je ertugliflozin u dozi od 5, 25 i 250 mg/kg na dan. Nisu opaženi učinci na plodnost pri dozi od 250 mg/kg na dan (razina izloženosti približno 386 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju usporedbi AUC-a). Ertugliflozin nije štetno utjecao na ishode razvoja u štakora i kunića pri razinama izloženosti majki koje su bile 239 odnosno 1069 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan, na temelju AUC-a. Kod primjene doza toksičnih za majku u štakora (250 mg/kg na dan) opažena je smanjena mogućnost preživljavanja ploda i veća incidencija visceralnih malformacija pri razinama izloženosti majki koje su bile 510 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan.

U ispitivanju učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj opažen je smanjen postnatalni rast i razvoj mladunčadi ženki štakora koje su od 6. dana gestacije do 21. dana laktacije primale ertugliflozin u dozi od ≥ 100 mg/kg na dan (razina izloženosti za koju se procjenjuje da je 239 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan, na temelju AUC-a). Kod oba je spola zabilježeno kašnjenje u spolnom sazrijevanju pri dozi od 250 mg/kg na dan (razina izloženosti za koju

se procjenjuje da je 620 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju AUC-a).

Kada se ertugliflozin primjenjivao juvenilnim štakorima od 21. do 90. dana nakon okota – razdoblju razvoja bubrega koje odgovara kasnom drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće – primijećena je povećana masa bubrega, dilatacija bubrežne nakapnice i bubrežnih tubula te mineralizacija bubrežnih tubula pri razinama izloženosti koje su bile 13 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan, na temelju AUC-a. Učinci na kosti (kraći femur, povećan volumen trabekularne kosti u femuru) kao i učinci zakašnjelog puberteta opaženi su pri razinama izloženosti koje su bile 817 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju AUC-a. Učinci na bubrege i kosti nisu se u potpunosti povukli nakon 1-mjesečnog razdoblja oporavka.

Sitagliptin

Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemske izloženosti lijeku od razine izloženosti u ljudi, dok je razina bez učinka utvrđena pri 19 puta većoj izloženosti od one u ljudi. U štakora su opažene abnormalnosti na sjekutićima pri razinama izloženosti 67 puta većima od razina kliničke izloženosti; na temelju 14-tjednog ispitivanja na štakorima utvrđeno je da je razina bez učinka za taj nalaz 58 puta veća od kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela opaženi su u pasa pri razinama izloženosti približno 23 puta većima od kliničke razine izloženosti. Osim toga, histološki je opažena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do razina sistemske izloženosti oko 23 puta većih od razine izloženosti u ljudi. Utvrđeno je da je razina bez učinka za ove nalaze bila 6 puta veća od kliničke razine izloženosti.

Sitagliptin se u prekliničkim ispitivanjima nije pokazao genotoksičnim. Sitagliptin nije bio kancerogen u miševa. U štakora je zabilježena povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri razinama sistemske izloženosti 58 puta većima od razina izloženosti u ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti lijeka i nastanka neoplazija jetre u štakora, ovo povećanje incidencije tumora jetre u štakora vjerojatno je posljedica kroničnog toksičnog djelovanja na jetru pri ovako visokoj dozi. Budući da su sigurnosne granice visoke (19 puta više od razine bez učinka), ove se neoplastične promjene ne smatraju značajnima za situaciju u ljudi.

Kod mužjaka i ženki štakora kojima je sitagliptin dan prije i tijekom parenja nisu zamijećeni štetni učinci na plodnost.

Sitagliptin nije pokazao štetne učinke u ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na štakorima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebra povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti 29 puta većima od razina izloženosti u ljudi. Toksičnost za majku primijećena je kod ženki kunića pri razinama izloženosti 29 puta većima od razina izloženosti u ljudi. Budući da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na značajan rizik za reprodukciju u ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)
kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni)
karmelozanatrij, umrežena
natrijev stearilfumarat (E487)
magnezijev stearat (E470b)
propil galat

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
karnauba vosak (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PVC/PA/Al blisteri.

Pakiranja od 14, 28, 30, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.

Pakiranja od 30 x 1 filmom obložene tablete u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Steglujan 5 mg/100 mg filmom 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 filmom 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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 5. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA STEGLUJAN 5 mg/100 mg****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 5 mg ertugliflozina i sitagliptinfosfat hidrat u količini koja odgovara 100 mg sitagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Steglujan 5 mg/100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Steglujan 5 mg/100 mg tablete
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA STEGLUJAN 15 mg/100 mg****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 15 mg ertugliflozina i sitagliptinfosfat hidrat u količini koja odgovara 100 mg sitagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Steglujan 15 mg/100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Steglujan 15 mg/100 mg tablete
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Steglujan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Steglujan
3. Kako uzimati Steglujan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Steglujan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Steglujan i za što se koristi

Što je Steglujan

Steglujan sadrži dvije djelatne tvari, ertugliflozin i sitagliptin, koje pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju „oralni antidiijabetici“. Ti lijekovi se uzimaju kroz usta i služe za liječenje šećerne bolesti.

- Ertugliflozin pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose co-transporter-2*, SGLT2).
- Sitagliptin pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori DPP-4 (inhibitori dipeptidil peptidaze-4).

Za što se Steglujan koristi

- Steglujan snižava razinu šećera u krvi u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) koji boluju od šećerne bolesti tipa 2.
- Steglujan se može uzimati umjesto zasebnih tableta ertugliflozina i sitagliptina.
- Steglujan se može uzimati samostalno ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima koji snižuju razinu šećera u krvi.
- Dok uzimate Steglujan, trebate se i dalje pridržavati svog plana prehrane i tjelovježbe.

Kako Steglujan djeluje

- Ertugliflozin djeluje tako da blokira protein SGLT2 u bubrežima. To uzrokuje izlučivanje šećera iz krvi mokraćom.
- Sitagliptin pomaže povišiti razine inzulina koji se proizvodi nakon obroka. Također smanjuje količinu šećera koja se proizvodi u tijelu.

Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina ili inzulin koji Vaše tijelo proizvede ne djeluje kako bi trebao. To dovodi do visoke razine šećera u Vašoj krvi. Kad se to dogodi, to može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba kao što su bolest srca, bolest bubrega, sljepoća i loša cirkulacija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Steglujan

Nemojte uzimati Steglujan

- ako ste alergični na ertugliflozin, sitagliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom liječenja lijekom Steglujan:

- ako imate tegobe s bubrežima. Liječnik Vas može uputiti na krvne pretrage da provjeri kako dobro rade Vaši bubrezi.
- ako imate ili ste imali infekcije mokraćnih puteva.
- ako imate ili ste imali gljivičnu infekciju rodnice ili penisa.
- ako imate ili ste imali bolest gušterače (kao što je pankreatitis).
- ako imate ili ste imali žučne kamence, ovisnost o alkoholu ili vrlo visoke razine triglicerida (vrsta masnoća) u krvi. Ove bolesti mogu povećati vjerojatnost da dobijete pankreatitis (pogledajte dio 4.).
- ako imate šećernu bolest tipa 1. Steglujan se ne smije koristiti za liječenje te bolesti jer u tih bolesnika može povećati rizik od dijabetičke ketoacidoze.
- ako uzimate druge lijekove za šećernu bolest; kod primjene određenih lijekova postoji veća vjerojatnost da razina šećera u krvi postane preniska.
- ako bi mogao postojati rizik od dehidracije (primjerice, ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće [diuretike] ili snižavaju krvni tlak ili ako ste stariji od 65 godina). Pitajte liječnika kako možete spriječiti dehidraciju.
- ako primijetite nagli gubitak tjelesne težine, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, slatkast zadah, sladak ili metalan okus u ustima ili izmijenjen miris mokraće ili znoja, odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu. Ti simptomi mogu biti znakovi „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti kod šećerne bolesti zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, koje su vidljive u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod dugotrajnog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, naglih smanjenja doze inzulina ili veće potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.

Ako primijetite mjehuriće na koži, to može biti simptom stanja koje se naziva bulozni pemfigoid. Vaš liječnik će možda zatražiti da prestanete uzimati Steglujan.

Važno je da redovito pregledavate svoja stopala i da se pridržavate svih drugih savjeta o njezi stopala koje su vam dali zdravstveni radnici.

U bolesnika koji su primali sitagliptin prijavljeni su slučajevi upale gušterače (pankreatitisa) (pogledajte dio 4.).

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.

Kada se ovaj lijek koristi u kombinaciji s inzulinom ili lijekovima koji pospješuju oslobađanje inzulina iz gušterače, mogu se javiti niske razine šećera u krvi (hipoglikemija). Liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili drugih lijekova.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Glukoza u mokraći

Zbog načina na koji lijek Steglujan djeluje, nalazi pretraga mokraće bit će pozitivni na šećer (glukozu) dok uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i učinkovit kada ga uzimaju djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i Steglujan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika:

- ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće (diuretike),
- ako uzimate druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u krvi, kao što su inzulin ili lijekovi koji pojačavaju oslobađanje inzulina iz gušterače,
- ako uzimate digoksin (lijek koji se koristi za liječenje nepravilnog srčanog ritma i drugih problema sa srcem). Možda će biti potrebno provjeravati razinu digoksina u krvi ako ga uzimate s lijekom Steglujan.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li Steglujan naškoditi nerođenom djetetu. Nemojte uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja svog djeteta dok uzimate Steglujan. Nemojte uzimati ovaj lijek ako dojite ili planirate dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kod primjene sitagliptina prijavljeni su omaglica i omamljenost, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima niti raditi sa strojevima ako osjećate omaglicu dok uzimate Steglujan.

Uzimanje ovoga lijeka u kombinaciji s inzulinom ili lijekovima koji pospješuju oslobađanje inzulina iz gušterače može uzrokovati pad šećera u krvi do preniskih razina (hipoglikemija), što može izazvati simptome poput drhtanja, znojenja ili promjena vida te utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Steglujan sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Steglujan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Preporučena doza lijeka Steglujan je jedna tableta jedanput na dan.
- Doza lijeka Steglujan koju ćete uzimati ovisit će o Vašem stanju te količini ertugliflozina i sitagliptina koja je potrebna za regulaciju šećera u krvi.
- Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu lijeka. Nemojte mijenjati dozu ako Vam to nije rekao liječnik.

Uzimanje lijeka

- Progutajte tabletu; ako imate poteškoća s gutanjem, tabletu možete prelomiti ili zdrobiti.
- Uzmite jednu tabletu svako ujutro. Pokušajte uzimati lijek svaki dan u isto vrijeme; tako ćete se lakše sjetiti da ga trebate uzeti.
- Tablet u možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Dok uzimate Steglujan, trebate se i dalje pridržavati svog plana prehrane i tje lo vježbe.

Ako uzmete više lijeka Steglujan nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Steglujan nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Steglujan

Što učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu ovisi o tome kada trebate uzeti sljedeću dozu.

- Ako je do sljedeće doze ostalo 12 ili više sati, uzmite dozu lijeka Steglujan čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u istom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Steglujan

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prestanete uzimati lijek, mogu Vam se povisiti razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Steglujan i odmah se javite liječniku ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- jake bolove u abdomenu (području trbuha) koji ne prestaju i koji se mogu širiti u leđa, uz mučninu i povraćanje ili bez njih, jer bi to mogli biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa, učestalost nije poznata)
- ozbiljnu alergijsku reakciju (učestalost nepoznata), uključujući osip, koprivnjaču, mjehuriće na koži/ljuštenje kože te oticanje lica, usana, jezika i grla koje može uzrokovati otežano disanje ili gutanje. Liječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti.

Ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite liječniku.

Odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Dijabetička ketoacidoza (rijetko, može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Znakovi dijabetičke ketoacidoze (pogledajte i dio „Upozorenja i mjere opreza“) su:

- povišene razine ‘ketonskih tijela’ u mokraći ili krvi,
- nagli gubitak tjelesne težine,
- mučnina ili povraćanje,
- bol u truhu,
- prekomjerna žeđ,
- ubrzano i duboko disanje,
- smetenost,

- neuobičajena pospanost ili umor,
 - slatkast zadah, sladak ili metalan okus u ustima ili izmijenjen miris mokraće ili znoja.
- Ovi se znakovi mogu javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš će liječnik možda odlučiti privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom Steglujan.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena (nepoznato, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa (za simptome, pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava, odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu.

Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Infekcija mokraćnih puteva (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Znakovi infekcije mokraćnih puteva su:

- osjećaj žarenja pri mokrenju
- zamućen izgled mokraće
- bol u zdjelici ili srednjem dijelu leđa (kad infekcija zahvaća bubrege)

Iako je to manje često, odmah obavijestite svog liječnika ako imate vrućicu ili primijetite krv u mokraći.

Dehidracija (prekomjeren gubitak tekućine iz tijela; često, može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Simptomi dehidracije uključuju:

- suha usta,
- omaglicu, ošamućenost ili slabost, osobito pri ustajanju,
- nesvjesticu,

Vjerojatnost dehidracije veća je:

- ako imate tegobe s bubrežima,
- ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće (diuretike) ili snižavaju krvni tlak,
- ako imate 65 ili više godina.

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)

Često može doći do hipoglikemije kad se Steglujan uzima sam ili s drugim lijekovima za šećernu bolest koji ne uzrokuju hipoglikemiju. Hipoglikemija može biti vrlo česta kad se Steglujan uzima s drugim lijekovima za šećernu bolest koji mogu uzrokovati hipoglikemiju (poput inzulina ili sulfonilureje). Liječnik će Vam reći kako liječiti niske razine šećera u krvi i što trebate učiniti ako se pojavi neki od dolje navedenih simptoma ili znakova. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili drugih lijekova za šećernu bolest.

Znakovi i simptomi niske razine šećera u krvi mogu uključivati:

- glavobolju
- omamljenost
- razdražljivost
- glad
- omaglicu
- smetenost
- znojenje
- napetost
- slabost
- ubrzane otkucaje srca

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Druge nuspojave uključuju:

Vrlo često

- gljivična infekcija rodnice

Često

- gljivične infekcije penisa
- promjene u mokrenju, uključujući učestalu hitnu potrebu za mokrenjem, mokrenje većih količina mokraće ili mokrenje noću
- žeđ
- svrbež rodnice
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini ureje u krvi
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini ukupnog i lošeg kolesterola (koji se zove kolesterol iz lipoproteina niske gustoće (LDL kolesterol) – jedna vrsta masnoća u krvi)
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini crvenih krvnih stanica u krvi (koje se zovu hemoglobin)
- vjetrovi
- oticanje šaka ili nogu
- gripa (kad se uzima s inzulinom (s ili bez metformina))
- glavobolja
- infekcija gornjih dišnih putova
- začepljen nos ili curenje iz nosa i grlobolja
- osteoartritis
- bolovi u rukama ili nogama
- mučnina/povraćanje

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene povezane s funkcijom bubrega (poput razina „kreatinina“)
- bol u trbuhu
- proljev
- zatvor (često kada se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima)
- omamljenost
- suha usta
- omaglica
- svrbež

Rijetko

- smanjen broj krvnih pločica

Nepoznato

- problemi s bubrežima (ponekad zahtijevaju dijalizu)
- bol u zglobovima
- bolest zglobova
- bol u mišićima
- bol u leđima
- intersticijska bolest pluća
- bulozni pemfigoid (vrsta mjehura na koži)
- osip
- koprivnjača
- oticanje lica, usana, jezika i grla koje može uzrokovati otežano disanje ili gutanje
- upala krvnih žila u koži
- mjehurići na koži/ljuštenje kože

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Steglujan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili se vide znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Steglujan sadrži

- Djelatne tvari su ertugliflozin i sitagliptin.
 - Jedna Steglujan 5 mg/100 mg filmom obložena tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 5 mg ertugliflozina i sitagliptinfosfat hidrat u količini koja odgovara 100 mg sitagliptina.
 - Jedna Steglujan 15 mg/100 mg filmom obložena tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 15 mg ertugliflozina i sitagliptinfosfat hidrat u količini koja odgovara 100 mg sitagliptina.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460), kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni), umrežena karmelozanatrij, natrijev stearilfumarat (E487), magnezijev stearat (E470b), propil galat.
 - Ovojnica tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), karnauba vosak (E903).

Kako Steglujan izgleda i sadržaj pakiranja

- Steglujan 5 mg/100 mg filmom obložene tablete (tablete) su bež filmom obložene tablete, bademastog oblika, dimenzija 12,0 x 7,4 mm, s utisnutom oznakom „554“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.
- Steglujan 15 mg/100 mg filmom obložene tablete (tablete) su smeđe filmom obložene tablete bademastog oblika, dimenzija 12,0 x 7,4 mm, s utisnutom oznakom „555“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Steglujan dolazi u Al/PVC/PA/Al blisterima. Veličine pakiranja: 14, 28, 30, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima te 30 x 1 filmom obložena tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com