

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate
Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 5 mg și fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 100 mg.

Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 15 mg și fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare bej, cu dimensiuni de 12 x 7,4 mm și formă de migdală, marcate cu „554” pe o față și netede pe cealaltă față.

Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare maro, cu dimensiuni de 12 x 7,4 mm și formă de migdală, marcate cu „555” pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Steglujan este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.
- la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate.

(Pentru rezultatele studiilor cu privire la asocieri și efectele asupra controlului glicemic vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de ertugliflozin 5 mg / sitagliptin 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută la ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.

Pentru pacienții tratați cu ertugliflozin la care se face trecerea către Steglujan, doza de ertugliflozin poate fi menținută.

În cazul utilizării Steglujan în asociere cu insulină sau cu un secretagog al insulinei, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, în scopul de a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

La pacienții cu depleție volemică se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu Steglujan (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze de Steglujan în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Înainte de inițierea tratamentului cu Steglujan și ulterior periodic, se recomandă evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu acest medicament nu este recomandată în cazul pacienților cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) mai mică de 45 ml/min/1,73 m² sau clearance al creatininei (Cl_{Cr}) sub 45 ml/min (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu valori ale RFG_e \geq 45 și $<$ 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu Steglujan trebuie inițiat cu doza de 5 mg/100 mg și mărită la 15 mg/100 mg, după cum este necesar pentru controlul glicemic.

Deoarece eficacitatea ertugliflozin privind scăderea glicemiei este redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, dacă este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie luată în considerare adăugarea altor medicamente antihiperglicemice (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu Steglujan trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFG_e sub 45 ml/min/1,73 m² sau persistenței Cl_{Cr} sub 45 ml/min.

Combinatia în doză fixă de ertugliflozin și sitagliptin nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență renală severă, cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau care efectuează dializă, întrucât nu sunt disponibile date clinice care să susțină eficacitatea la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei de Steglujan. Steglujan nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă și nu este recomandată utilizarea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei de Steglujan în funcție de vârstă. Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la diminuarea funcției renale. Deoarece după inițierea tratamentului cu ertugliflozin pot să apară modificări ale funcției renale și este cunoscut faptul că sitagliptin este excretat în proporție mare

pe cale renală, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent la pacienții vârstnici. Trebuie avute în vedere funcția renală și riscul de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Steglujan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Steglujan trebuie administrat oral o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente. În cazul dificultăților la înghițire, comprimatul poate fi rupt sau zdrobit, fiind o formă farmaceutică cu eliberare imediată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Steglujan nu trebuie administrat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Poate crește riscul de cetoacidoză diabetică (CAD) la acești pacienți.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere), dar foarte rar au fost raportate cazuri de pancreatită necrotică sau hemoragică și/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea de Steglujan și alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Steglujan nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Hipotensiune arterială/Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Prin urmare, este posibil ca după inițierea tratamentului cu Steglujan să apară hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.8), în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFG_e sub 60 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Steglujan, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor.

Pe baza mecanismului său de acțiune, ertugliflozin induce diureză osmotică și determină creșterea valorilor creatininei serice și scăderea valorilor RFG_e. Creșterile valorilor creatininei serice și scăderile valorilor RFG_e au fost mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.8).

În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic (de exemplu, efectuarea examenului fizic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv determinarea hematocritului) și a electroliților la pacienții aflați în tratament cu Steglujan. Întreruperea temporară a tratamentului cu Steglujan trebuie avută în vedere până la corectarea pierderii de lichide.

Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu-glucoză (SGLT2 - *sodium glucose co-transporter-2*), incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale. Într-o serie de cazuri, tabloul clinic a fost atipic, cu valori moderat crescute ale glicemiei, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin.

Riscul de CAD trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei.

La pacienții cu CAD suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Steglujan trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu Steglujan poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Steglujan, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot avea un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți (DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu CAD anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

Siguranța și eficacitatea Steglujan la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite și Steglujan nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că cetoacidoza diabetică apare în mod frecvent la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 tratați cu inhibitori ai SGLT2.

Amputații la nivelul membrelor inferioare

Într-un studiu pe termen lung de evaluare a efectelor cardiovasculare VERTIS CV (*eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită, amputațiile non-traumatice la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui), au fost raportate cu o incidență de 2% (0,57 subiecți cu eveniment per 100 pacient-ani), 2,1% (0,60 subiecți cu eveniment per 100 pacient-ani) și 1,6% (0,47 subiecți cu eveniment per 100 pacient-ani), pentru grupurile la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și placebo. Rata evenimentelor de amputații la nivelul membrelor inferioare a fost de 0,75 și 0,96, comparativ cu 0,74 evenimente per 100 pacient-ani pentru ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo. În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienții cu diabet zaharat să fie sfătuiți cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Insuficiență renală

Eficacitatea ertugliflozin în ceea ce privește controlul glicemic este dependentă de funcția renală, eficacitatea privind controlul glicemic fiind redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Steglujan nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale RFG_e sub 45 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} sub 45 ml/min. Tratamentul cu Steglujan trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFG_e sub 45 ml/min/1,73 m² sau persistenței Cl_{Cr} sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacității.

Monitorizarea funcției renale este recomandată după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu Steglujan și periodic pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.2).
- Mai frecvent la pacienții cu valori ale RFG_e sub 60 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} sub 60 ml/min.

Hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulină și secretagogi ai insulinei

Este posibil ca ertugliflozin să determine creșterea riscului de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulina și/sau cu un secretagog al insulinei, despre care se știe că provoacă hipoglicemie (vezi pct. 4.8). A fost observată apariția hipoglicemiei la utilizarea de sitagliptin în asociere cu insulină sau cu o sulfoniluree. Prin urmare, este posibil să fie necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce la minimum riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu Steglujan (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții genitale micotice

Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice. În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și pacienții de sex masculin necircumciși au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Infecții ale tractului urinar

Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar (vezi pct. 4.8). În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2. Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Steglujan și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptin au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave (vezi pct. 4.8). Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o

reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu Steglujan trebuie întrerupt. Alte cauze posibile ale evenimentului trebuie analizate și trebuie inițiat un tratament alternativ pentru diabetul zaharat.

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori DPP-4, inclusiv sitagliptin, au existat rapoartări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea Steglujan trebuie întreruptă.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot să prezinte un risc crescut de depleție volemică și de insuficiență renală. Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri. Într-un studiu pe termen lung de evaluare a efectelor cardiovasculare VERTIS CV, siguranța și eficacitatea au fost similare pentru pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, în comparație cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Insuficiență cardiacă

Nu există experiență în studiile clinice cu Steglujan la pacienții cu insuficiență cardiacă încadrată în clasa IV conform *New York Heart Association* (NYHA).

Teste de laborator pentru examenul de urină

Ca urmare a mecanismului de acțiune al ertugliflozin, pacienții care utilizează Steglujan vor prezenta glicozurie. Este necesară utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemic.

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu ajutorul testului 1,5-AG nu este recomandată, întrucât determinarea concentrațiilor 1,5-AG nu este fiabilă din perspectiva evaluării controlului glicemic la pacienții aflați în tratament cu inhibitori de SGLT2. Este necesară utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemic.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice cu Steglujan; cu toate acestea, acest tip de studii au fost efectuate cu ertugliflozin și sitagliptin, substanțele active individuale ale Steglujan.

Ertugliflozin

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Este posibil ca ertugliflozin să intensifice efectul diuretic al diureticelor și să amplifice riscul de deshidratare și de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulină și secretagogi ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, cum sunt sulfonilureicele, determină apariția hipoglicemiei. Este posibil ca ertugliflozin să amplifice riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulina și/sau un secretagog al insulinei. Prin urmare, este posibil să fie necesară o doză mai mică de insulină

sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu Steglujan (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii ertugliflozin

Metabolizarea mediată de UGT1A9 și UGT2B7 este mecanismul principal de eliminare a ertugliflozin.

Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la subiecți sănătoși, utilizând o doză unică, sugerează că farmacocinetica ertugliflozin nu este modificată de sitagliptin, metformin, glimepiridă sau simvastatină.

Administrarea unor doze repetate de rifampicină (un inductor al uridin 5'-difosfo-glucuronoziltransferaza [UGT] și citocromului P450 [CYP]) scade aria de sub curba concentrație în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) ale ertugliflozin cu 39% și, respectiv, 15%. Această scădere a expunerii nu este considerată clinic relevantă și, prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei. În cazul altor inductori (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital) nu se anticipează un efect clinic relevant.

Impactul inhibitorilor UGT asupra farmacocineticii ertugliflozin nu a fost studiat clinic, dar o creștere potențială a expunerii la ertugliflozin determinată de inhibarea UGT nu este considerată clinic relevantă.

Efectele ertugliflozin asupra farmacocineticii altor medicamente

Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la voluntari sănătoși sugerează că ertugliflozin nu a exercitat efecte clinic relevante asupra farmacocineticii sitagliptinului, metforminului sau glimepiridei.

Administrarea concomitentă a simvastatinei cu ertugliflozin a determinat o creștere de 24% și 19% a ASC și, respectiv C_{max} ale simvastatinei și o creștere de 30% și 16% a ASC și, respectiv, C_{max} ale acidului simvastatinic. Mecanismul creșterilor reduse ale ASC și C_{max} ale simvastatinei și acidului simvastatinic nu este cunoscut și nu se realizează prin inhibarea polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) de către ertugliflozin. Aceste creșteri nu sunt considerate a fi clinic semnificative.

Sitagliptin

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra sitagliptin

Sitagliptin este eliminat în principal pe cale renală, iar metabolizarea este minoră. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptin este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Metabolizarea poate juca un rol semnificativ în eliminarea sitagliptin în caz de insuficiență renală severă sau BRST. Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să influențeze farmacocinetica sitagliptin la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST.

Studiile de interacțiune efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 sau voluntari sănătoși sugerează că metforminul și ciclosporina nu au avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului.

Efectele sitagliptin asupra altor medicamente

În studiile privind interacțiunile medicamentoase, sitagliptin nu a influențat semnificativ farmacocinetica următoarelor medicamente: metformin, rosiglitazonă, gliburidă, simvastatină, warfarină sau contraceptive orale.

Digoxină:

Sitagliptin a avut un efect redus asupra concentrațiilor plasmatică de digoxină. După administrarea zilnică a dozei de digoxină 0,25 mg concomitent cu doza de sitagliptin 100 mg, timp de 10 zile, ASC plasmatic al digoxinei a crescut în medie cu 11 %, iar C_{max} plasmatică a crescut în medie cu 18 %. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate indusă de digoxină trebuie monitorizați atunci când sitagliptinul și digoxina sunt administrate concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Steglujan la femeii gravide. Sunt disponibile date limitate privind utilizarea ertugliflozin la femeii gravide. Pe baza rezultatelor din studiile efectuate la animale, este posibil ca ertugliflozin să influențeze dezvoltarea și maturarea renală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Steglujan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații privind prezența Steglujan sau a substanțelor active individuale în laptele matern, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra secreției lactate. La animalele care alăptează nu s-au efectuat studii cu substanțele active combinate ale Steglujan. Ertugliflozin și sitagliptin sunt prezenți în laptele femelelor de șobolan. Ertugliflozin determină efecte la puii alăptați.

Efectele mediate farmacologic au fost observate la șobolanii tineri tratați cu ertugliflozin (vezi pct. 5.3). Întrucât maturarea renală la om se produce *in utero* și pe parcursul primilor 2 ani de viață, atunci când este posibilă expunerea la medicament prin laptele matern, un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus. Steglujan nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La om, efectul Steglujan asupra fertilității nu a fost studiat. În studiile efectuate la animale nu au fost observate efecte ale ertugliflozin sau sitagliptin asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Steglujan nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în ceea ce privește condusul vehiculelor și folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere că au fost raportate amețelă și somnolență la utilizarea sitagliptin. În plus, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie în cazul utilizării Steglujan în asociere cu insulina sau cu un secretagog al insulinei, precum și asupra riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, cum este vertijul postural (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ertugliflozin și sitagliptin

Siguranța ertugliflozin și sitagliptin administrate în asociere a fost evaluată la 990 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, tratați pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni în trei studii clinice; un studiu factorial în care a fost utilizat ertugliflozin 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin 100 mg o dată pe zi, comparativ cu substanțele active individuale, un studiu controlat cu placebo, de evaluare a ertugliflozin 5 mg sau 15 mg ca tratament adăugat la terapia cu sitagliptin 100 mg și metformin o dată pe zi, precum și un studiu controlat cu placebo, de evaluare a tratamentului inițial cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg o dată pe zi în asociere cu sitagliptin 100 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1). Incidența și tipul reacțiilor adverse apărute în cadrul acestor trei studii au fost similare cu reacțiile adverse

observate la administrarea ertugliflozin și sitagliptin în monoterapie, așa cum este descris mai jos, în Tabelul 1.

Ertugliflozin

Siguranța și tolerabilitatea ertugliflozin au fost evaluate în 7 studii controlate cu placebo sau comparator activ care au inclus un număr total de 3 409 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg. În plus, siguranța și tolerabilitatea ertugliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită au fost evaluate în VERTIS CV (vezi pct. 5.1), un studiu care a inclus un număr total de 5 493 pacienți tratați cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg și cu o durată medie de expunere de 2,9 ani.

Date cumulate ale studiilor clinice controlate cu placebo

Evaluarea primară a siguranței a fost efectuată prin trei studii cumulate a câte 26 săptămâni, controlate cu placebo. Ertugliflozin a fost utilizat ca monoterapie într-un studiu clinic și ca tratament adăugat în două studii clinice (vezi pct. 5.1). Aceste date reflectă expunerea la ertugliflozin a 1 029 pacienți, cu o durată medie de expunere de aproximativ 25 săptămâni. Pacienților li s-a administrat ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) sau placebo (N=515), o dată pe zi.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în cadrul programului clinic au fost infecții ale tractului urinar, infecția micotică vulvovaginală și alte infecții micotice ale tractului genital feminin. CAD gravă a apărut rar (vezi pct. 4.4).

Sitagliptin

Au fost raportate reacții adverse grave, incluzând pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la utilizarea în asociere cu sulfoniluree (4,7 % - 13,8 %) și insulină (9,6 %) (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență pe clase de aparate, sisteme și organe (ASO), în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse din studiile clinice controlate cu placebo și comparator activ și din experiența după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecții ale tractului urinar ^{†,1} Infecție micotică vulvovaginală și alte infecții micotice ale tractului genital feminin ^{*,†,1}
Frecvente	Balanită candidozică și alte infecții micotice ale tractului genital masculin ^{*,†,1}
Cu frecvență necunoscută	Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)*
Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Trombocitopenie ²

Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice ^{*,a,2}
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie ^{*,†,1,2}
Rare	CAD ^{*,†,1}
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee ²
Mai puțin frecvente	Amețeli ²
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Cu frecvență necunoscută	Boală pulmonară interstițială ^{a,2}
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Constipație ²
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită hemoragică și necrotică letală și non-letală ^{*,a,2}
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită acută ^{a,*,b,2}
Cu frecvență necunoscută	Vărsături ^{a,2}
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Prurit ^{a,2}
Cu frecvență necunoscută	Afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson ^{a,*,2}
Cu frecvență necunoscută	Angioedem ^{a,*,2}
Cu frecvență necunoscută	Pemfigoid bulos ^{a,*,2}
Cu frecvență necunoscută	Vasculită cutanată ^{a,*,2}
Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie ^{a,*,2}
Cu frecvență necunoscută	Urticarie ^{a,*,2}
Tulburări musculo scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Artropatie ^{a,2}
Cu frecvență necunoscută	Dorsalgie ^{a,2}
Cu frecvență necunoscută	Atralgie ^{a,2}
Cu frecvență necunoscută	Mialgie ^{a,2}
Tulburări vasculare	
Frecvente	Depleție volemică ^{*,†,1}
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Poliurie ^{†,1}
Mai puțin frecvente	Disurie ¹ , creatininemie crescută/rată de filtrare glomerulară scăzută ^{†,1}
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală acută ^{a,2}
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală ^{a,2}
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Prurit vulvovaginal ¹

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Senzație de sete ^{§,1}
Investigații diagnostice	
Frecvente	Modificare a valorilor lipidelor serice ^{¶,1} , creștere a valorii hemoglobinei ^{**1} , creștere a valorii azotului ureic din sânge (BUN - <i>blood urea nitrogen</i>) ^{¶¶,1}

¹ Reacții adverse la administrarea ertugliflozin.

² Reacții adverse la administrarea sitagliptin.

* Vezi pct. 4.4.

† Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

‡ Include: polakiurie, urgență micțională, poliurie, diureză crescută și nicturie.

§ Include: senzație de sete, polidipsie.

¶ Valorile medii ale modificărilor procentuale față de valoarea inițială, în cazul administrării dozei de ertugliflozin 5 mg și respectiv dozei de ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo, au fost colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică (*low-density lipoprotein cholesterol* – LDL-C) 5,8% și 8,4% comparativ cu 3,2%; colesterol total 2,8% și 5,7% comparativ cu 1,1%; totuși, colesterol de tip lipoproteină cu densitate mare (*high-density lipoprotein cholesterol* - HDL-C) 6,2% și 7,6% comparativ cu 1,9%. Valorile medii ale modificărilor procentuale față de valoarea inițială în cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg și ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo, au fost trigliceride -3,9% și -1,7% comparativ cu 4,5%.

** Procentul de subiecți care au avut cel puțin o creștere a valorii hemoglobinei > 2 g/dl a fost mai mare în grupurile la care s-a utilizat ertugliflozin 5 mg și 15 mg (4,7% și respectiv 4,1%), comparativ cu grupul la care s-a utilizat placebo (0,6%).

¶¶ Procentul de subiecți cu orice creștere a valorilor azotului ureic sanguin (*blood urea nitrogen* – BUN) cu $\geq 50\%$ și valori > limita superioară a valorilor normale (LSVN) a fost mai mare din punct de vedere numeric în grupul tratat cu ertugliflozin 5 mg și în grupul tratat cu ertugliflozin 15 mg (7,9% și respectiv 9,8%), comparativ cu grupul la care s-a utilizat placebo (5,1%).

^a Reacțiile adverse au fost observate prin supravegherea după punerea pe piață.

^b Vezi mai jos *Studiul de evaluare a efectelor cardiovasculare ale sitagliptin (TECOS)*.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Ertugliflozin

Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, care poate să ducă la depleție volemică intravasculară și la reacții adverse asociate cu depleția volemică. În studiile clinice cumulate și controlate cu placebo, incidența evenimentelor adverse asociate cu depleția volemică (deshidratare, vertij postural, presincoapă, sincopă, hipotensiune arterială și hipotensiune arterială ortostatică) a fost scăzută (< 2%) și nu a fost semnificativ diferită între grupurile de tratament cu ertugliflozin și grupul cu administrare de placebo. În cadrul analizelor subgrupurilor din lotul mai amplu de studii clinice de fază 3, subiecții cu RFGc < 60 ml/min/1,73 m², subiecții cu vârsta ≥ 65 ani și subiecții tratați cu diuretice din grupurile de tratament cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a depleției volemice, comparativ cu grupul cu tratament comparator (vezi pct. 4.2 și 4.4). La subiecții cu RFGc < 60 ml/min/1,73 m², incidența depleției volemice a fost de 5,1% în grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg, de 2,6% în grupul de tratament cu ertugliflozin 15 mg și de 0,5%, în grupul cu tratament cu comparator, iar pentru subiecții cu RFGc cu valori cuprinse între 45 și < 60 ml/min/1,73 m², incidența depleției volemice a fost de 6,4%, 3,7% și respectiv 0%.

Hipoglicemie

Conform datelor cumulate din studiile controlate cu placebo, incidența hipoglicemiei documentate a fost crescută la pacienții tratați cu ertugliflozin 5 mg și 15 mg (5% și 4,5%), comparativ cu placebo (2,9%). La această populație de studiu, incidența hipoglicemiei severe a fost de 0,4% în fiecare grup de tratament. Când a fost utilizat ca monoterapie, incidența evenimentelor hipoglicemice în grupurile la care s-a administrat ertugliflozin a fost de 2,6% în ambele grupuri și de 0,7% în grupul la care s-a

administrat placebo. Când ertugliflozin a fost utilizat ca tratament adăugat la terapia cu metformin, incidența evenimentelor hipoglicemice a fost de 7,2% în grupul la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, de 7,8% în grupul la care s-a administrat ertugliflozin 15 mg și de 4,3% în grupul la care s-a administrat placebo.

În cazul utilizării de ertugliflozin în asociere cu metformin, comparativ cu utilizarea de sulfoniluree, incidența hipoglicemiei a fost mai mare în grupul de tratament cu sulfoniluree (27%), comparativ cu grupurile de tratament cu ertugliflozin (5,6% pentru ertugliflozin 5 mg și 8,2% pentru ertugliflozin 15 mg).

În sub-studiile VERTIS CV, în cazul administrării ertugliflozin în asociere cu insulină, cu sau fără metformin, incidența hipoglicemiei documentate a fost de 39,4%, 38,9% și 37,5% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. În cazul administrării ertugliflozin în asociere cu o sulfoniluree, incidența hipoglicemiei a fost de 7,3%, 9,3% și 4,2% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. În cazul administrării ertugliflozin în asociere cu metformin și o sulfoniluree, incidența hipoglicemiei a fost de 20%, 26,5% și 14,5% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo.

La pacienții cu insuficiență renală moderată care au utilizat insuline, sulfonilureice sau meglitinide ca medicație de fond, hipoglicemia documentată a fost observată la 36% dintre pacienții din grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg, la 27% dintre pacienții din grupul de tratament cu ertugliflozin 15 mg și la 36% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Cetoacidoză diabetică

În VERTIS CV, cetoacidoza diabetică a fost identificată la 19 (0,3%) pacienți cărora li s-a administrat ertugliflozin și la 2 (0,1%) pacienți cărora li s-a administrat placebo. În cadrul altor 7 studii clinice de fază 3 din programul de dezvoltare a ertugliflozin, cetoacidoza a fost identificată la 3 (0,1%) pacienți tratați cu ertugliflozin și la 0 (0%) dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament comparator (vezi pct. 4.4).

Creatininemie crescută/Rată scăzută a filtrării glomerulare și evenimente renale asociate

Creșterile inițiale ale valorilor medii ale creatininei și scăderile valorilor medii ale RFGe la pacienții tratați cu ertugliflozin au fost în general tranzitorii pe parcursul tratamentului administrat continuu. Pacienții cu insuficiență renală moderată la momentul inițial au prezentat valori medii mai ample ale modificărilor, care nu au revenit la valoarea inițială în săptămâna 26; aceste modificări au evoluat în sens invers după întreruperea tratamentului.

În VERTIS CV, tratamentul cu ertugliflozin a fost asociat cu o scădere inițială a valorilor medii ale RFGe (la săptămâna 6, -2,7, -3,8 și -0,4 ml/min/1,73 m² la pacienții din grupurile la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo) urmată de o revenire către valorile inițiale. Tratamentul pe termen lung, continuu cu ertugliflozin a fost asociat cu o scădere mai lentă a RFGe comparativ cu placebo (până la săptămâna 260).

În VERTIS CV, incidența reacțiilor adverse renale (de exemplu, afecțiuni renale acute, insuficiență renală, insuficiență prerenală acută) a fost de 4,2%, 4,3% și 4,7% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo în cadrul populației generale și de 9,7%, 10% și 10,2% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo la pacienții cu valori ale RFGe de la 30 până la mai puțin de 60 ml/min/1,73 m².

Infecții genitale micotice

Datele cumulate din trei studii clinice controlate cu placebo au arătat că infecțiile genitale micotice la femei (de exemplu, candidoza genitală, infecția genitală fungică, infecția vaginală, vulvita, candidoza vulvovaginală, infecția vulvovaginală micotică, vulvovaginita) au apărut la 9,1%, 12% și 3% dintre pacientele la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Întreruperea tratamentului ca urmare a infecțiilor genitale micotice s-a produs la 0,6% dintre

pacientele tratate cu ertugliflozin și la 0% dintre pacientele la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Aceleași date cumulate au arătat că infecțiile genitale micotice la bărbați (mai exact balanită candidozică, balanopostită, infecție genitală, infecție genitală fungică) au apărut la 3,7%, 4,2% și 0,4% dintre pacienții de sex masculin la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Infecțiile genitale micotice s-au manifestat mai frecvent la pacienții de sex masculin necircumciși. Întreruperea tratamentului ca urmare a infecțiilor genitale micotice s-a produs la 0,2% dintre pacienții tratați cu ertugliflozin și la 0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În cazuri rare, a fost raportată fimoză și, uneori, a fost efectuată circumcizia (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

În VERTIS CV, infecții ale tractului urinar au apărut la 12,2%, 12% și 10,2% dintre pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Incidența infecțiilor grave ale tractului urinar a fost de 0,9%, 0,4%, și 0,8% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo.

În cadrul altor 7 studii clinice de fază 3 din programul de dezvoltare a ertugliflozin, incidența infecțiilor tractului urinar a fost de 4% și 4,1% la pacienții din grupurile la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg și ertugliflozin 15 mg și 3,9% la pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate și nu a fost raportat nici un caz grav.

Sitagliptin

În plus față de reacțiile adverse descrise mai sus, au fost raportate reacții adverse, fără referire la relația de cauzalitate cu medicamentele, care au apărut în proporție de cel puțin 5 % și mai frecvent la pacienții tratați cu sitagliptin și care au inclus infecții ale tractului respirator superior și rinofaringite. Au fost raportate reacții adverse suplimentare, fără referire la relația de cauzalitate cu medicamentele, care au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin (nu au atins nivelul de 5 %, dar au apărut cu o incidență mai mare de 0,5 % la sitagliptin, comparativ cu grupul de control) ce au inclus osteoartrită și dureri la nivelul extremităților.

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile privind utilizarea în asociere a sitagliptin cu alte medicamente antidiabetice, comparativ cu studiile privind utilizarea de sitagliptin în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (frecvența de apariție: foarte frecvente în cazul utilizării în asociere cu sulfoniluree și metformin), gripă (frecvente în cazul utilizării în asociere cu insulină (cu sau fără metformin)), greață și vărsături (frecvente în cazul utilizării în asociere cu metformin), flatulență (frecvente în cazul utilizării în asociere cu metformin sau pioglitazonă), constipație (frecvente în cazul utilizării în asociere cu sulfoniluree și metformin), edem periferic (frecvente în cazul utilizării în asociere cu pioglitazonă sau cu pioglitazonă și metformin în combinație), somnolență și diaree (mai puțin frecvente în cazul utilizării în asociere cu metformin) și xerostomie (mai puțin frecvente în cazul utilizării în asociere cu insulină (cu sau fără metformin)).

TECOS (Studiu care evaluează efectele cardiovasculare ale administrării sitagliptin)

Studiul privind siguranța care evaluează efectele cardiovasculare în cazul administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7 332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin 100 mg zilnic (sau sitagliptin 50 mg zilnic, dacă valoarea la momentul inițial a RFG_e a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²) și 7 339 pacienți la care s-a administrat placebo din populația cu intenție de tratament. Sitagliptin și placebo au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmează standardele regionale pentru valorile hemoglobinei A1c (HbA1c) și factorii de risc cardiovascular (CV). Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea observată în cazul pacienților care au utilizat placebo.

În populația cu intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și de 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1% la

pacienții tratați cu sitagliptin și de 0,7% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și de 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj cu Steglujan, trebuie luate măsurile de susținere uzuale (de exemplu, eliminarea substanței neabsorbite din tractul gastrointestinal, monitorizarea clinică prin efectuarea unei electrocardiogramme și instituirea unui tratament de susținere), așa cum este impus de starea clinică a pacientului.

Ertugliflozin

Ertugliflozin nu a demonstrat toxicitate la subiecții sănătoși în cazul administrării orale a unei doze unice de până la 300 mg și a unor doze repetate de până la 100 mg pe zi, timp de 2 săptămâni. Nu au fost identificate posibile simptome și semne acute de supradozaj. Eliminarea ertugliflozin prin hemodializă nu a fost studiată.

Sitagliptin

În studiile clinice controlate, efectuate la subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. În unul dintre studii, în cazul administrării unei doze de sitagliptin 800 mg, au fost observate creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de fază 1, cu administrare de doze repetate, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi, pentru perioade de până la 10 zile și în doză de 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile, nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

Sitagliptin se elimină în proporție mică prin dializă. În studii clinice, într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă a fost îndepărtată aproximativ 13,5 % din doză. Dacă este cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptin este dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale, codul ATC: A10BD24.

Mecanism de acțiune

Steglujan combină două substanțe active cu acțiune antihyperglicemică, care prezintă mecanisme de acțiune complementare, în scopul de a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: ertugliflozin, un inhibitor al SGLT2 și fosfat de sitagliptin, un inhibitor al DPP-4.

Ertugliflozin

SGLT2 este transportorul predominant responsabil pentru reabsorbția glucozei din filtratul glomerular în circulația sanguină. Ertugliflozin este un inhibitor al SGLT2 potent, cu acțiune selectivă și

reversibilă. Prin inhibarea SGLT2, ertugliflozin reduce reabsorbția renală a glucozei filtrate și scade pragul renal pentru glucoză, determinând în consecință excreția urinară a glucozei.

Sitagliptin

Sitagliptin face parte dintr-o clasă de medicamente antihyperglicemice orale, denumită inhibitori ai DPP-4. Ameliorarea controlului glicemic observată cu acest medicament poate fi mediată prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi. Hormonii incretinici, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IG), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică adozin monofosfatul (AMP) ciclic. Pe modele animale de diabet zaharat tip 2, administrarea de PGL-1 sau inhibitori ai DPP-4 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații plasmatice mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile plasmatice reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile plasmatice mai mari de insulină, duc la o producere hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și IG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru IG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glicemia crește peste valorile normale. În plus, PGL-1 nu influențează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și IG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii incretinici în metaboliți inactivi. Sitagliptin împiedică hidroliza hormonilor incretinici de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și IG. Prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi, sitagliptin crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hyperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea HbA1c și scăderea glicemiei à jeun și postprandiale. Mecanismul dependent de glucoză al sitagliptinului este diferit de mecanismul sulfonilureei, care crește secreția de insulină chiar dacă valorile glucozei sunt mici și poate determina hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la subiecții normali. Sitagliptin este un inhibitor potent și înalt selectiv al enzimei DPP-4 iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9.

Într-un studiu cu durată de două zile, efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea de sitagliptin în asociere cu metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptinul, dar nu și metforminul, a crescut concentrațiile formei active de IG.

Efecte farmacodinamice

Ertugliflozin

Excreția urinară a glucozei și volumul urinar

La subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după administrarea de ertugliflozin în doză unică și în doze repetate au fost observate creșteri dependente de doză ale cantității de glucoză excretată în urină. Modelul doză-răspuns indică faptul că administrarea de ertugliflozin în doze de 5 mg și 15 mg determină excreția cvasi-maximală a glucozei urinare (UGE - *urinary glucose excretion*) în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, ceea ce reprezintă 87% și respectiv 96% din nivelul de inhibare maximă.

Eficacitate și siguranță clinică

Control glicemic

Eficacitatea privind controlul glicemic și siguranța administrării ertugliflozin în asociere cu sitagliptin au fost evaluate în 3 studii clinice de fază 3, multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo și cu comparator activ, la care au participat 1 985 pacienți cu diabet zaharat de tip 2. În cadrul celor 3 studii, distribuția pacienților din perspectiva caracteristicilor etnice a variat de la 72,9% până la 90,4% pentru rasa caucaziană, de la 0% până la 20,3% pentru rasa asiatică, de la 1,9% până la 4,5% pentru rasa neagră și de la 4,8% până la 5,4% pentru alte rase. Pacienții hispanici sau latino-americani au reprezentat 15,6% până la 36,1% din populația inclusă în studii. Vârsta medie a pacienților în cadrul celor trei studii a variat de la 55,1 până la 59,1 ani (interval de la 21 ani la 85 ani). În cele trei studii, 16,2% până la 29,9% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 65 ani și 2,3% până la 2,8% au avut vârsta ≥ 75 ani.

Studiu cu protocol factorial de evaluare a ertugliflozin și sitagliptin ca tratament adăugat la terapia cu metformin

Un număr total de 1 233 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu comparator activ și desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării tratamentului cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin 100 mg, comparativ cu componentele individuale. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu metformin administrat în monoterapie ($\geq 1\ 500$ mg/zi), au fost randomizați în unul dintre cele cinci brațe de studiu cu tratament activ: ertugliflozin 5 mg sau 15 mg, sitagliptin 100 mg sau sitagliptin 100 mg în asociere cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg administrat o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin, administrat în continuare ca terapie de fond (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultatele obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu protocol factorial cu ertugliflozin și sitagliptin ca tratament adăugat la metformin, comparativ cu componentele individuale*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg+ Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Valoare inițială (medie)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-1	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Diferența față de 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)
(valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)					
Pacienți [N (%)] cu HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Greutate corporală (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Valoare inițială (medie)	88,6	88	89,8	89,5	87,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferența față de sitagliptin				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)					

* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, valorile inițiale ale RFGe și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

[‡] p < 0,001 comparativ cu grupul martor.

[§] p < 0,001 comparativ cu doza corespunzătoare de ertugliflozin sau sitagliptin (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

Ertugliflozin ca tratament adăugat la terapia cu metformin în asociere cu sitagliptin

Un număr total de 463 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu metformin (≥ 1 500 mg/zi) și sitagliptin 100 mg o dată pe zi, au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța ertugliflozin. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin, administrat în continuare ca terapie de fond (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu ertugliflozin ca tratament adăugat la asocierea metformin și sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Valoare inițială (medie)	8,1	8	8
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacienți [N (%)] cu HbA1c < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17)
Greutate corporală (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Valoare inițială (medie)	87,6	86,6	86,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-3,3	-3	-1,3
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-2 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, medicația antihyperglicemică anterioară, valorile inițiale ale RFGc și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

[‡] p < 0,001 comparativ cu placebo.

[§] p < 0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

Ertugliflozin în asociere cu sitagliptin

Un număr total de 291 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu regim alimentar și exerciții fizice, au participat la un studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța ertugliflozin administrat în asociere cu sitagliptin. Acești pacienți, cărora nu li se administra niciun tratament anti-hyperglicemiant de fond, au fost randomizați în grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg sau ertugliflozin 15 mg, administrat în asociere cu sitagliptin (100 mg) sau în grupul cu administrare de placebo, o dată pe zi (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu ertugliflozin și sitagliptin administrate în asociere*

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Valoare inițială (medie)	8,9	9	9
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , II 95%)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacienți [N (%)] cu HbA1c <7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Greutate corporală (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Valoare inițială (medie)	90,8	91,3	95
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-2,9	-3	-0,9
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , II 95%)	-2 [‡] (-3; -1)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N include toți pacienții care au utilizat cel puțin o doză din medicația de studiu și au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

[‡] p<0,001 comparativ cu placebo.

[§] p<0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

Glicemie în condiții de repaus alimentar

În trei studii controlate cu placebo, ertugliflozin a determinat scăderi semnificative statistice ale glicemiei în condiții de repaus alimentar (*fasting plasma glucose* - FPG). În cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg, reducerile glicemiei în condiții de repaus alimentar au fost de 1,92 și 2,44 mmol/l în cazul monoterapiei, de 1,48 și 2,12 mmol/l în cazul tratamentului în asociere cu metformin și de 1,40 și 1,74 mmol/l în cazul tratamentului adăugat la metformin și sitagliptin, comparativ cu placebo.

Administrarea de ertugliflozin în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi semnificativ mai mari ale glicemiei în condiții de repaus alimentar, comparativ cu administrarea de sitagliptin sau ertugliflozin în monoterapie sau cu placebo. Administrarea de ertugliflozin în doze de 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi incrementale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar de 0,46 până la 0,65 mmol/l, comparativ cu ertugliflozin în monoterapie sau de 1,02 până la 1,28 mmol/l, în comparație cu sitagliptin în monoterapie. Comparativ cu placebo, scăderile incrementale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar în cazul administrării de ertugliflozin 5 mg sau ertugliflozin 15 mg în asociere cu sitagliptin au fost de 2,16 și 2,56 mmol/l.

Eficacitatea la pacienții cu HbA1c ≥ 10% la momentul inițial

În studiul care a inclus pacienți controlați inadecvat cu metformin, a căror valoare inițială a HbA1c a fost cuprinsă în intervalul 7,5-11%, în subgrupul pacienților din studiu cu valoarea inițială a HbA1c ≥ 10% administrarea de ertugliflozin 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi ale HbA1c de 2,35% și respectiv 2,66%, comparativ cu 2,10% pentru ertugliflozin 5 mg, 1,30%, pentru ertugliflozin 15 mg și 1,82% pentru sitagliptin, toate administrate în monoterapie.

Glicemie post-prandială

La utilizarea în monoterapie, administrarea dozelor de ertugliflozin 5 mg și 15 mg a determinat scăderi semnificative statistic ale valorilor glicemiei postprandiale la 2 ore, de 3,83 și 3,74 mmol/l, comparativ cu placebo.

Administrarea de ertugliflozin în doze de 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi semnificative statistic ale valorilor glicemiei post-prandiale (PPG) la 2 ore, de 3,46 și respectiv 3,87 mmol/l, comparativ cu placebo.

Tensiune arterială

După 26 săptămâni de tratament, administrarea de ertugliflozin în doze de 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin 100 mg a determinat scăderi semnificative ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), comparativ cu sitagliptin administrat în monoterapie (-2,8 și -3 mmHg pentru asocierea E5/S100 și respectiv E15/S100) sau placebo (-4,4 și -6,4 mmHg pentru E5/S100 și respectiv E15/S100). În plus, când ertugliflozin în doze de 5 mg și 15 mg a fost adăugat la tratamentul de fond cu metformin și sitagliptin, s-au observat reduceri ale TAS semnificative statistic de 2,9 mmHg și respectiv 3,9 mmHg, comparativ cu placebo.

Analize de subgrup

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu ertugliflozin în asociere cu sitagliptin, îmbunătățirile valorilor HbA1c au fost similare în cadrul subgrupurilor definite pe baza vârstei, sexului, rasei și duratei de evoluție a diabetului zaharat de tip 2.

Efecte cardiovasculare

Studiul de evaluare a efectelor cardiovasculare ale ertugliflozin (VERTIS CV)

Efectul ertugliflozin asupra riscului cardiovascular la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită a fost evaluat în cadrul studiului VERTIS CV, un studiu multicentric, multinațional, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente. Studiul a comparat riscul de a prezenta un eveniment advers cardiovascular major (MACE) între ertugliflozin și placebo, când acestea au fost adăugate și utilizate concomitent cu terapia standard pentru diabet și boală cardiovasculară aterosclerotică.

Un număr total de 8 246 pacienți au fost randomizați (placebo N=2 747, ertugliflozin 5 mg N=2 752, ertugliflozin 15 mg N=2 747) și urmăriți pentru o perioadă mediană de 3 ani. Vârsta medie a fost de 64 ani și aproximativ 70% au fost bărbați.

Toți pacienții din studiu au avut la momentul inițial diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat (HbA1c mai mare sau egal cu 7%). Durata medie a diabetului zaharat de tip 2 a fost de 13 ani, valoarea medie a HbA1c la momentul inițial a fost de 8,2% și valoarea medie a RFG a fost de 76 ml/min/1,73 m². La momentul inițial, pacienții erau tratați cu unul (32%) sau mai multe (67%) medicamente antidiabetice, incluzând metformin (76%), insulină (47%), sulfoniluree (41%), inhibitori DPP-4 (11%) și agoniști ai receptorului GLP-1 (3%).

Apocăpe toți pacienții (99%) aveau, la momentul inițial, boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită. Aproximativ 24% dintre pacienți aveau antecedente de insuficiența cardiacă. Criteriul final principal de evaluare în VERTIS CV a fost timpul până la prima apariție a MACE [deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) neletal sau accident vascular cerebral neletal].

Ertugliflozin a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo pentru MACE (vezi Tabelul 5). Rezultatele pentru dozele individuale de 5 mg și 15 mg au fost în concordanță cu rezultatele pentru grupurile cu doze combinate.

La pacienții tratați cu ertugliflozin, rata spitalizării pentru insuficiența cardiacă a fost mai mică decât cea pentru pacienții la care s-a administrat placebo (vezi Tabelul 5 și Figura 1)

Tabelul 5: Analiza MACE și a componentelor sale și a spitalizării pentru insuficiență cardiacă din studiul VERTIS CV*

Criteriu final de evaluare [†]	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		Rata de risc vs placebo (ÎÎ) [‡]
	N (%)	Rata evenimentului (per 100 persoană-ani)	N (%)	Rata evenimentului (per 100 persoană-ani)	
MACE (deces CV, IM neletal, sau accident vascular cerebral neletal)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
IM neletal	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Accident vascular cerebral neletal	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Deces CV	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Număr pacienți, ÎÎ=Interval de Încredere, CV=Cardiovascular, IM=Infarct Miocardic.

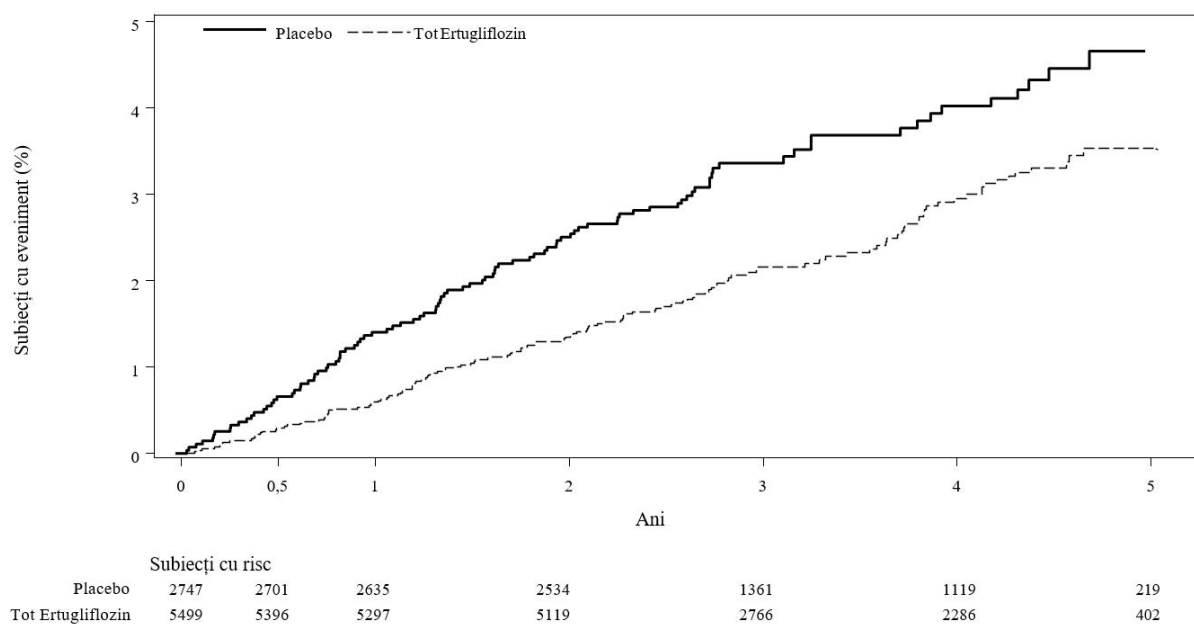
* Set de analiză intenție de tratament

[†] MACE a fost evaluat la subiecții care au luat cel puțin o doză din medicația de studiu și pentru subiecții care au întrerupt medicația de studiu înainte de finalul studiului, evenimentele care au avut loc la mai mult de 365 zile după ultima doză de medicație de studiu au fost cenzurate. Alte criterii finale au fost evaluate folosind toți subiecții randomizați și evenimentele care au avut loc oricând după prima doză de medicație de studiu până la data ultimului contact. Numărul total de prime evenimente a fost analizat pentru fiecare criteriu final.

[‡] Pentru MACE este prezentat un ÎÎ de 95,6%, pentru alte criterii finale de evaluare este prezentat un ÎÎ de 95%.

[#] Nu a fost evaluat pentru semnificația statistică, deoarece nu a făcut parte din procedura de testare secvențială prespecificată.

Figura 1: Timpul până la prima apariție a spitalizării pentru insuficiență cardiacă



Studiul de evaluare a efectelor cardiovasculare ale sitagliptin (TECOS)

TECOS a fost un studiu randomizat care a inclus 14 671 pacienți din populația cu intenție de tratament cu o valoare a HbA_{1c} ≥ 6,5 până la 8%, cu boală CV confirmată, care au utilizat sitagliptin 100 mg zilnic (sau sitagliptin 50 mg zilnic, dacă valoarea la momentul inițial a RFG_e a fost ≥ 30 și < 50 ml/min/1,73 m²) (7 332) sau placebo (7 339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmează standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFG_e < 30 ml/min/1,73 m² nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a inclus 2 004 pacienți cu vârsta ≥ 75 ani și 3 324 pacienți cu insuficiență renală (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m²).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii HbA_{1c} între grupurile care au utilizat sitagliptin și placebo a fost de 0,29% (0,01), ÎI 95% (-0,32, -0,27); p < 0,001. Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină pectorală instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a componentelor individuale ale criteriului principal compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficiența cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de urmărire de 3 ani, atunci când a fost adăugat la schema terapeutică obișnuită, sitagliptin nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare pentru insuficiența cardiacă, comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptin, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Ratele de apariție a efectelor cardiovasculare compuse și efectele secundare cheie

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Rata de risc (95% ÎI)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
Analiza în populația cu intenție de tratament						
Număr de pacienți	7 332		7 339			
Criterii finale principale compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru angină instabilă)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterii finale secundare compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral neletal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Rata de risc (95% Î)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
Efecte secundare						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Spitalizare pentru angină instabilă	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Deces din alte cauze	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca $100 \times$ (numărul total de pacienți care prezintă ≥ 1 eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire).

[†] Bazat pe modelul Cox stratificat în funcție de regiune. Pentru criteriile finale de evaluare compuse, valorile p corespund unui test de non-inferioritate care încearcă să demonstreze că indicele de risc este mai mic de 1,3. Pentru toate celelalte criterii finale de evaluare, valorile p corespund unui test al diferențelor privind indicii de risc.

[‡] Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul initial.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Steglujan la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Steglujan

S-a demonstrat bioechivalența în cazul administrării Steglujan comparativ cu administrarea concomitentă a unor doze corespunzătoare de ertugliflozin și sitagliptin sub formă de comprimate.

Efectele unui prânz hiperlipidic asupra farmacocineticii ertugliflozin și sitagliptin în cazul administrării sub formă de comprimate de Steglujan sunt comparabile cu efectele raportate pentru comprimatele individuale. Administrarea Steglujan cu alimente a determinat scăderea C_{max} a ertugliflozin cu 29% și nu a demonstrat efecte semnificative asupra ASC_{inf} a ertugliflozin sau asupra ASC_{inf} și C_{max} ale sitagliptin.

Ertugliflozin

Introducere generală

Farmacocinetica ertugliflozin este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Valorile medii ale ASC și C_{max} plasmatică la starea de echilibru au fost de 398 ng oră/ml și respectiv 81 ng/ml în cazul administrării tratamentului cu ertugliflozin 5 mg o dată pe zi și 1 193 ng oră/ml și respectiv 268 ng/ml în cazul administrării tratamentului cu ertugliflozin 15 mg o dată pe zi. Starea de echilibru este atinsă după 4 până la 6 zile de administrare a ertugliflozin o dată pe zi. Ertugliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp și se acumulează la nivel plasmatic în proporție de 10%-40% după administrarea de doze repetate.

Absorbție

După administrarea orală a unor doze unice de ertugliflozin 5 mg și 15 mg, concentrațiile plasmatice maxime (timpul median până la concentrația plasmatică maximă [T_{max}]) ale ertugliflozin apar la 1 oră după administrarea în condiții de repaus alimentar. C_{max} plasmatică și ASC ale ertugliflozin cresc într-o manieră proporțională cu doza după administrarea unor doze unice, de la 0,5 mg până la 300 mg, și după administrarea unor doze repetate, de la 1 mg până la 100 mg. Biodisponibilitatea orală absolută a ertugliflozin după administrarea unei doze de 15 mg este de aproximativ 100%.

Administrarea ertugliflozin cu o masă hiperlipidică și hipercalorică reduce C_{max} a ertugliflozin cu 29% și prelungește T_{max} cu o oră, însă nu modifică ASC, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra farmacocineticii ertugliflozin nu este considerat relevant clinic, iar ertugliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente. În studiile clinice de fază 3, ertugliflozin a fost administrat indiferent de orarul meselor.

Ertugliflozin este un substrat al transportorilor de glicoproteină-P (gp-P) și de proteină asociată rezistenței la cancerul mamar (BCRP).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru al ertugliflozin după administrarea intravenoasă a unei doze este de 86 l. Ertugliflozin se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 93,6%, independent de concentrațiile sale plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată în mod semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Pentru ertugliflozin, raportul dintre concentrația sanguină și concentrația plasmatică este de 0,66.

In vitro, ertugliflozin nu este un substrat al transportorilor organici anionici (OAT1, OAT3), al transportorilor de cationi organici (OCT1, OCT2) sau al polipeptidelor organice transportoare de anioni (OATP1B1, OATP1B3)

Metabolizare

Metabolizarea este mecanismul principal de eliminare al ertugliflozin. Calea metabolică principală a ertugliflozin este O-glucuroconjugarea mediată de UGT1A9 și UGT2B7, din care rezultă doi compuși glucuroconjugați, farmacologic inactivi la concentrații relevante clinic. Metabolizarea mediată de CYP (oxidativă) a ertugliflozin este minimă (12%).

Eliminare

Valoarea medie a clearance-ului plasmatic sistemic după administrarea intravenoasă a unei doze de 100 μg a fost de 11 l/oră. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu funcție renală normală, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimată la 17 ore, pe baza analizei farmacocinetice populaționale. După administrarea unei soluții orale de ertugliflozin marcat cu ^{14}C la subiecți sănătoși, radioactivitatea asociată cu medicamentul a fost eliminată în proporție de aproximativ 41% în materiile fecale și în proporție de aproximativ 50% în urină. Doar 1,5% din doza

administrată a fost excretată ca ertugliflozin nemodificat în urină și 34% din doza administrată a fost excretată ca ertugliflozin nemodificat în materiile fecale, fapt determinat probabil de excreția biliară a metabolizilor glucuronoconjugați și de hidroliza ulterioară la compusul precursor.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu de farmacologie clinică de fază 1, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clasificare stabilită pe baza RFG_e), după administrarea unei doze unice de ertugliflozin 15 mg, ASC pentru ertugliflozin a crescut în medie de $\leq 1,7$ ori, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Aceste creșteri ale ASC pentru ertugliflozin nu sunt considerate relevante clinic. Nu au existat diferențe semnificative clinic între grupurile cu funcție renală diferită, din perspectiva valorilor C_{\max} ale ertugliflozin. Excreția de glucoză în urină în decurs de 24 ore a scăzut o dată cu creșterea severității insuficienței renale (vezi pct. 4.4). Legarea ertugliflozin de proteinele plasmatică nu a fost influențată la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică moderată (stabilită pe baza clasificării Child-Pugh) nu a determinat creșterea expunerii la ertugliflozin. ASC pentru ertugliflozin a scăzut cu aproximativ 13%, iar C_{\max} a scăzut cu aproximativ 21%, comparativ cu subiecții care prezintă funcție hepatică normală. Această scădere a expunerii la ertugliflozin nu este considerată semnificativă clinic. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică de clasă C Child-Pugh (severă). Legarea ertugliflozin de proteinele plasmatică nu a fost influențată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii cu ertugliflozin la copii și adolescenți.

Efectele vârstei, greutatei corporale, sexului și rasei

Din perspectiva unei analize farmacocinetice populaționale, vârsta, greutatea corporală, sexul și rasa nu exercită un efect relevant clinic asupra farmacocineticii ertugliflozin.

Sitagliptin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptin a fost rapid absorbit, cu T_{\max} median înregistrat la 1-4 ore după administrarea dozei. ASC plasmatic mediu pentru sitagliptin a fost de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{oră}$, iar C_{\max} a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptin este de aproximativ 87 %. Deoarece administrarea de sitagliptin concomitent cu o masă bogată în lipide nu are niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, Steglujan poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C_{\max} și $C_{24\text{ore}}$ (C_{\max} a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar $C_{24\text{ore}}$ a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de sitagliptin 100 mg la subiecți sănătoși, a fost de 198 litri. Frația de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatică este mică (38 %).

Metabolizare

Sitagliptin se elimină în principal nemodificat prin urină, iar metabolizarea este minoră. Aproximativ 79 % din doza de sitagliptin se elimină sub formă nemodificată prin urină.

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu [¹⁴C], aproximativ 16 % din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptin. Au fost detectați șase metaboliți, în concentrații foarte mici, și nu este de așteptat ca aceștia să contribuie la activitatea sitagliptinului de inhibare a DPP-4 plasmatic. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptin este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Datele au arătat că *in vitro*, sitagliptin nu este un inhibitor al izoenzimelor citocromului P, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 sau 2B6 și nu este un inductor al CYP3A4 sau CYP1A2.

Eliminare

După administrarea orală la subiecți sănătoși a unei doze de sitagliptin marcat cu [¹⁴C], aproximativ 100 % din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (13 %) sau urină (87 %), în interval de o săptămână de la administrarea dozei. T_{1/2} aparent prin eliminare, după administrarea orală a unei doze de sitagliptin 100 mg, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptin după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptin se produce în principal prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptin este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptin. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptin nu a fost stabilită. Sitagliptin este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei-p, care ar putea fi implicată și în medierea eliminării renale a sitagliptin. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei-p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptin. Sitagliptin nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin nu inhibă OAT3 (IC₅₀=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina-p (până la 250 μM), la concentrații plasmatice terapeutice relevante. Într-un studiu clinic, sitagliptin a avut un efect redus asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină, indicând faptul că sitagliptin poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei-p.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice cu Steglujan; cu toate acestea, acest tip de studii au fost efectuate cu ertugliflozin și sitagliptin, substanțele active individuale ale Steglujan.

Evaluarea *in vitro* a ertugliflozin

În studiile efectuate *in vitro*, ertugliflozin și metaboliții săi glucuronoconjugați nu au inhibat sau inactivat izoformele CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 sau 3A4 și nu au indus izoformele CYP 1A2, 2B6 sau 3A4. Ertugliflozin și metaboliții săi glucuronoconjugați nu au inhibat *in vitro* activitatea izoformelor UGT 1A6, 1A9 sau 2B7. *In vitro*, ertugliflozin a fost un inhibitor slab al izoformelor UGT 1A1 și 1A4, la concentrații mai mari, care nu sunt relevante clinic. Metaboliții glucuronoconjugați ai ertugliflozin nu au avut efect asupra acestor izoforme. În general, este puțin probabil ca ertugliflozin să influențeze farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent care sunt eliminate prin acțiunea acestor enzime.

In vitro, la concentrații relevante clinic ertugliflozin sau metaboliții săi glucuronoconjugați nu inhibă semnificativ transportorii P-gp, OCT2, OAT1 sau OAT3 sau polipeptidele transportatoare OATP1B1, OATP1B3. În general, este puțin probabil ca ertugliflozin să influențeze farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent și care constituie substraturi ale acestor transportatori.

Evaluarea *in vitro* a sitagliptin

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptin nu inhibă și nici nu induce izoenzimele CYP450. În studiile clinice, sitagliptin nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului

cationic organic (*organic cationic transporter* - OCT). Sitagliptin poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei-p *in vivo*.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptin este un substrat al glicoproteinei-p și al transportorului-3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deși riscul interacțiunilor semnificative clinic este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă cu inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

Caracteristici ale pacienților

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt, în general, similari celor înregistrați la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. Metabolizarea poate juca un rol semnificativ în eliminarea sitagliptin la debutul insuficienței renale severe sau BRST.

Comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control, la pacienții cu RFG ≥ 45 până la < 90 ml/minut, ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut ușor. Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptin se elimină în principal pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptin.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. O analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studii de fază 1 și 2 a indicat faptul că vârsta nu a avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptin. Subiecții vârstnici (65 până la 80 ani) au avut concentrații plasmatică de sitagliptin cu aproximativ 19 % mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii cu sitagliptin la copii și adolescenți.

Alte caracteristici ale pacienților

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, rasă sau indice de masă corporală (IMC). Aceste caracteristici nu au avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptin, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază 1 și a unei analize farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studii de fază 1 și 2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Ertugliflozin

Toxicitate generală

Studiile de toxicitate cu doze repetate administrate pe cale orală au fost efectuate la șoareci, șobolani și câini pe parcursul unei durate de până la 13, 26 și respectiv 39 săptămâni. Semnele de toxicitate considerate adverse au fost observate, în general, la expuneri mai mari sau egale cu o expunere de 77 ori mai mare față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică (ASC) pentru doza maximă recomandată la om (DMRO), de 15 mg/zi. În cea mai mare parte, toxicitatea a fost concordantă cu farmacologia corelată cu glicozuria și a inclus scăderea greutatei corporale și a țesutului adipos, creșterea consumului alimentar, diareea, deshidratarea, scăderea glicemiei și creșterea valorilor altor parametri serici care reflectă creșterea metabolismului proteinelor, gluconeogeneza și dezechilibrele electrolitice și modificări urinare cum sunt poliuria, glicozuria și calciuria. Modificările microscopice asociate cu glicozuria și/sau calciuria, observate numai la rozătoare, au inclus dilatarea tubulilor renali, hipertrofia zonei glomerulare a glandelor suprarenale (la șobolani) și hipertrofia țesutului osos trabecular (la șobolani). Cu excepția emezei, nu au fost observate reacții adverse toxice la câini, la o expunere mai mare de 379 ori față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică (ASC) pentru DMRO de 15 mg/zi.

Carcinogeneză

În cadrul studiului de carcinogenitate efectuat la șoareci timp de 2 ani, ertugliflozin a fost administrat prin gavaj oral în doze de 5 mg, 15 mg și 40 mg/kg pe zi. Nu au fost depistate leziuni neoplazice asociate cu administrarea ertugliflozin în doze de până la 40 mg/kg și zi (o expunere de aproximativ 41 ori mai mare față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC). În studiul de carcinogenitate desfășurat timp de 2 ani la șobolani, ertugliflozin a fost administrat prin gavaj oral în doze de 1,5 mg, 5 mg și 15 mg/kg pe zi. Leziunile neoplazice asociate cu ertugliflozin au inclus o incidență crescută a feocromocitomului medulosuprarenal benign la șobolani masculi, în cazul administrării unor doze de 15 mg/kg pe zi. Acest rezultat a fost atribuit malabsorbției glucidelor, care a determinat modificarea homeostaziei calciului și nu a fost considerată relevantă pentru riscul la om. Valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse (NOEL) de tip neoplazic a fost de 5 mg /kg pe zi (de aproximativ 16 ori mai mare față de expunerea la fracția nefixată pe proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg/zi).

Mutageneză

Ertugliflozin nu a fost mutagen sau clastogen în prezența sau în absența activării metabolice a mutației microbiene inverse, a testelor citogenetice *in vitro* (limfocite umane) și a testelor *in vivo* pe micronuclei la șobolan.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiul privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară efectuat la șobolani, ertugliflozin a fost administrat în doze de 5 mg, 25 mg și 250 mg/kg și zi la șobolani masculi și femele. Nu au fost observate efecte asupra fertilității la administrarea unor doze de 250 mg/kg pe zi (expunere de aproximativ 386 ori mai mare față de expunerea la om la fracția nelegată de proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg și zi, calculată pe baza comparațiilor ASC). Ertugliflozin nu a influențat negativ rezultatele procesului de dezvoltare la șobolani și iepuri, în condiții de expunere maternă de 239 și respectiv de 1 069 ori mai mare față de expunerea la om la doza maximă clinică de 15 mg /zi, calculată pe baza ASC. În cazul administrării unei doze toxice materne la șobolani (250 mg/kg și zi), s-a observat o viabilitate mai scăzută a fătului și o incidență mai mare de malformații viscerale, în condiții de expunere maternă la o doză de 510 ori mai mare față de doza maximă clinică de 15 mg și zi.

În studiul privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate diminuarea creșterii și dezvoltării postnatale la șobolani la care au fost administrate doze de ertugliflozin de ≥ 100 mg/kg și zi, din ziua 6 de gestație până în ziua 21 de lactație (expunere estimată mai mare de 239 ori față de expunerea

la doza maximă clinică la om, de 15 mg /zi, calculată pe baza ASC). Maturizarea sexuală a fost întârziată la ambele sexe în cazul administrării unei doze de 250 mg/kg și zi (estimată de 620 ori mai mare față de DMRO de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC).

În cazul administrării ertugliflozin la șobolani tineri din ziua postnatală 21 până la ziua postnatală 90, au fost observate o perioadă de dezvoltare renală corespunzătoare sfârșitului trimestrului doi și trimestrului trei al sarcinii la om, creșterea greutateii rinichilor, dilatarea pelvisului renal și a tubulilor renali, iar mineralizarea tubulilor renali la o expunere de 13 ori mai mare față de doza clinică maximă de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC. Efectele asupra osului (lungimea scăzută a femurului, creștere a țesutului osos trabecular din femur), precum și efectele pubertății întârziate au fost observate la o expunere de 817 ori mai mare față de DMRO de 15 mg pe zi, calculată pe baza ASC. Efectele asupra rinichilor și osului nu s-au inversat complet după perioada de recuperare de 1 lună.

Sitagliptin

La valori de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om au fost observate toxicități renale și hepatice la rozătoare în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât cele de la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la nivele de expunere de 67 ori mai mari decât nivelul clinic de expunere; nivelul la care nu s-a notat nici un efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu de 14 săptămâni la șobolani. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru om. La nivele de expunere de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelele clinice de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii, legate de tratament, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirația cu gura deschisă, salivație, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la nivele de expunere sistemică de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere la om, din punct de vedere histologic, a fost observată o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse de acest tip a fost de 6 ori mai mare decât nivelul clinic de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptin nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptin nu a fost carcinogen la șoareci. La șobolani s-a înregistrat, la nivele de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolani, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolani să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai mare decât nivelul clinic de expunere pentru care nu s-a notat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

La masculii și femelele de șobolan, la care sitagliptin a fost administrat înainte de și pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/postnatală efectuat la șobolani, sitagliptin nu a demonstrat reacții adverse.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la nivele de expunere sistemică de 29 ori mai mari decât nivele de expunere la om, o incidență ușor crescută, legată de tratament, a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) la puii de șobolan. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la nivele de 29 ori mai mari decât nivelele de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptin este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)
Hidrogenofosfat de calciu (anhidru)
Croscarmeloză sodică
Stearil fumarat de sodiu (E487)
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910/6 (E464)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Ceară Carnauba (E903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al-PVC-PA/Al.
Cutii cu 14, 28, 30, 84, 90 și 98 comprimate filmate în blistere neperforate.
Cutii cu 30x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 martie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 05 decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU STEGLUJAN 5 mg/100 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate
ertugliflozin/sitagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-pirolglutamic, echivalent cu ertugliflozin 5 mg și fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
30x1 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Steglujan 5 mg/100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Steglujan 5 mg/100 mg comprimate
ertugliflozin/sitagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU STEGLUJAN 15 mg/100 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate
ertugliflozin/sitagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 15 mg și fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
30x1 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Steglujan 15 mg/100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Steglujan 15 mg/100 mg comprimate
ertugliflozin/sitagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate **Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate** ertugliflozin/sitagliptin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Steglujan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Steglujan
3. Cum să luați Steglujan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Steglujan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Steglujan și pentru ce se utilizează

Ce este Steglujan

Steglujan conține două substanțe active, ertugliflozin și sitagliptin. Fiecare aparține unui grup de medicamente denumite „antidiabetice orale”. Acestea sunt medicamente luate pe cale orală pentru a trata diabetul zaharat.

- Ertugliflozin face parte dintr-o clasă de medicamente denumită inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu și glucoză (SGLT2).
- Sitagliptin face parte dintr-o clasă de medicamente denumită inhibitori ai DPP-4 (inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4)

Pentru ce se utilizează Steglujan

- Steglujan este un medicament care scade valorile glicemiei la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu diabet zaharat de tip 2.
- Steglujan poate fi utilizat în loc de a lua atât ertugliflozin cât și sitagliptin sub formă de comprimate separate.
- Steglujan poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente care scad glicemia.
- Trebuie să continuați să urmați regimul alimentar și programul de exerciții fizice pe parcursul tratamentului cu Steglujan.

Cum acționează Steglujan

- Ertugliflozin acționează prin blocarea proteinei SGLT2 la nivelul rinichilor dumneavoastră. Aceasta determină eliminarea glucozei în urină.
- Sitagliptin ajută la creșterea valorilor insulinei eliberate după o masă. De asemenea, reduce cantitatea de zahăr produs de organism.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o boală în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, sau insulina pe care organismul dumneavoastră o produce nu acționează la fel de bine pe cât ar trebui. Acest lucru duce la o valoare crescută a zahărului în sângele dumneavoastră. Când se întâmplă acest lucru, acesta poate duce la apariția unor probleme medicale grave, cum sunt boală de inimă, boală de rinichi, pierdere a vederii și circulație a sângelui deficitară.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Steglujan

Nu luați Steglujan

- dacă sunteți alergic la ertugliflozin sau sitagliptin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte și pe parcursul tratamentului cu Steglujan dacă dumneavoastră:

- aveți probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru a verifica cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră.
- aveți sau ați avut infecții ale tractului urinar.
- aveți sau ați avut infecții fungice la nivelul vaginului sau penisului.
- aveți sau ați avut o boală a pancreasului (cum este pancreatita).
- aveți sau ați avut pietre la vezica biliară, dependență de alcool sau valori foarte mari ale trigliceridelor (o formă de grăsime) în sângele dumneavoastră. Aceste afecțiuni pot crește posibilitatea de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4).
- aveți diabet zaharat de tip 1. Steglujan nu trebuie utilizat pentru a trata această afecțiune deoarece poate crește riscul de cetoacidoză diabetică la acești pacienți.
- luați alte medicamente pentru diabet; este mai probabil să apară hipoglicemia dacă luați anumite medicamente.
- prezentați risc de deshidratare (de exemplu dacă luați medicamente care măresc producerea de urină [diuretice] sau care scad tensiunea arterială sau dacă aveți peste 65 ani). Întrebați despre modalitățile de a preveni deshidratarea.
- prezentați pierdere rapidă în greutate, greață sau vărsături, dureri de stomac, sete excesivă, respirații rapide și intense, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuite, un miros dulce al respirației, gust dulceag sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital. Este posibil ca aceste simptome să fie semne de „cetoacidoză diabetică” – o problemă pe care o dobândiți o dată cu diabetul zaharat, care apare ca urmare a valorilor crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge, observate la teste. Este posibil ca riscul de apariție a cetoacidozei diabetice să fie crescut în condițiile unui repaus alimentar (post) prelungit, al consumului excesiv de alcool, al deshidratării, al scăderilor bruște ale dozei de insulină sau unei nevoi ridicate de insulină ca urmare a unei intervenții chirurgicale majore sau unei boli grave.

Dacă observați apariția de vezicule pe piele, acesta poate fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să opriți administrarea Steglujan.

Este important să vă verificați periodic picioarele și să respectați cu strictețe orice alt sfat privind îngrijirea picioarelor oferit de profesionistul din domeniul sănătății.

La pacienții care utilizează sitagliptin au fost raportate cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct. 4).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune viața în pericol, denumită fascită necrozantă care afectează perineul

sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Atunci când acest medicament este utilizat în asociere cu insulină sau medicamente care cresc eliberarea de insulină din pancreas, este posibil să se producă scăderea glicemiei (hipoglicemie). Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de insulină sau a altui medicament pe care vi-l administrați.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Glucoza din urină

Ca urmare a mecanismului de acțiune a Steglujan, rezultatul testului de urină pentru zahăr (glucoză) va fi pozitiv pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să ia acest medicament. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Steglujan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente care cresc producerea de urină (diuretice).
- dacă luați alte medicamente care determină scăderea valorilor glucozei din sânge (glicemiei), cum sunt insulina sau medicamentele care cresc eliberarea insulinei din pancreas.
- dacă luați digoxină (un medicament utilizat pentru tratamentul bătăilor neregulate ale inimii și a altor afecțiuni ale inimii). Este posibil să fie nevoie ca valoarea digoxinei din sângele dumneavoastră să fie verificată, dacă este utilizată concomitent cu sitagliptin.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Steglujan poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Nu trebuie să utilizați acest medicament pe parcursul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul dacă luați Steglujan. Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate amețeală și somnolență, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă vă simțiți amețit în timp ce luați Steglujan.

Este posibil ca administrarea acestui medicament în asociere cu insulină sau medicamente care cresc eliberarea de insulină din pancreas să determine scăderea valorilor glicemiei (hipoglicemie), care poate duce la apariția unor simptome cum sunt tremuratul, transpirațiile și modificarea vederii și vă pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Steglujan conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Steglujan

Luăți întotdeauna acest medicament așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

- Doza recomandată de Steglujan este de un comprimat o dată pe zi.
- Doza de Steglujan pe care o luați va depinde de starea dumneavoastră și de cantitățile de ertugliflozin și de sitagliptin necesare pentru a ține sub control glicemia.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită. Nu modificați doza decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să procedați astfel.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg; dacă aveți dificultăți la înghițire, comprimatul poate fi rupt sau zdrobit.
- Luați un comprimat în fiecare dimineață. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră; acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să-l luați.
- Puteți să luați comprimatul cu sau fără alimente.
- Trebuie să continuați să urmați regimul alimentar și programul de exerciții fizice pe parcursul tratamentului cu Steglujan.

Dacă luați mai mult Steglujan decât trebuie

Dacă luați prea mult Steglujan, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist.

Dacă uitați să luați Steglujan

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați un comprimat depinde de intervalul până la administrarea dozei următoare.

- Dacă mai sunt 12 ore sau mai mult până la administrarea dozei următoare, luați o doză de Steglujan imediat ce vă aduceți aminte. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă mai sunt mai puțin de 12 ore până la administrarea dozei următoare, săriți peste doza omisă. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Steglujan

Nu opriți administrarea acestui medicament fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea medicamentului, este posibil să vă crească glicemia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Oprii administrarea Steglujan și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durere abdominală severă și persistentă (zona stomacului) care poate ajunge la nivelul spatelui, însoțită sau nu de greață și vărsături, acestea putând fi semne ale inflamației pancreasului (pancreatită, cu frecvență necunoscută).
- Dacă prezentați o reacție alergică gravă (cu frecvență necunoscută), incluzând erupții trecătoare pe piele, urticarie, vezicule pe piele/descuamare a pielii și umflare a feței, buzelor, limbii și faringelui, care pot determina dificultăți la respirație sau înghițire. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru a vă trata reacția alergică și un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat.

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, întrerupeți administrarea acestui medicament și contactați imediat un medic.

Adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Cetoacidoza diabetică (rară, poate apărea la mai puțin de 1 din 1 000 persoane)

Acestea sunt semne de cetoacidoză diabetică (vezi și pct. „Atenționări și precauții”):

- valori crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge
- scădere rapidă în greutate
- greață sau vărsături
- durere de stomac
- sete excesivă
- respirații rapide și intense
- stare de confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuite
- miros dulce al respirației, gust dulceag sau metalic în gură sau miros diferit al urinei sau transpirației

Cetoacidoza poate apărea indiferent de valoarea glicemiei. Medicul dumneavoastră este în măsură să dispună întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Steglujan.

Fasceită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier (cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile)

O infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus (vezi pct. „Atenționări și precauții” pentru simptome).

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital cât mai repede posibil.

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă observați următoarele reacții adverse:

Infecție a căilor urinare (foarte frecventă, poate apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

Semnele infecției de căi urinare sunt:

- senzație de arsură la urinare
- urină cu aspect tulbure
- durere în pelvis sau la mijlocul spatelui (atunci când rinichii sunt afectați de infecție)

Deși apar mai puțin frecvent, dacă aveți febră sau vedeți sânge în urină, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de apă din organism; frecventă, poate apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

Simptomele de deshidratare includ:

- gură uscată
- stare de amețală, senzație de leșin sau slăbiciune, în special când stați în picioare
- leșin

Aveți o tendință mai mare de a vă deshidrata dacă:

- aveți probleme cu rinichii
- luați medicamente care cresc producerea de urină (diuretice) sau care scad tensiunea arterială
- aveți 65 ani sau mai mult

Valori scăzute ale glicemiei (hipoglicemie)

Hipoglicemia poate apărea frecvent atunci când Steglujan este utilizat singur sau împreună cu alte medicamente pentru diabet care nu determină hipoglicemie. Hipoglicemia poate fi foarte frecventă atunci când Steglujan este utilizat împreună cu alte medicamente pentru diabet care pot determina hipoglicemie (cum ar fi insulina sau sulfoniluree). Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați glicemia scăzută și ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre simptomele sau semnele de mai jos. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de insulină sau a altui medicament pentru diabet.

Semnele și simptomele de hipoglicemie pot include:

- durere de cap
- somnolență
- iritabilitate
- senzație de foame
- amețeli
- stare de confuzie
- transpirații
- stare de nervozitate
- stare de slăbiciune
- bătăi rapide ale inimii

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente

- infecție fungică la nivelul vaginului (candidoză)

Frecvente

- infecții fungice la nivelul penisului
- modificări ale urinării, inclusiv nevoia urgentă de a urina mai des, în cantități mai mari sau în cursul nopții
- senzație de sete
- mâncărime la nivelul vaginului
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității de uree din sânge
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității de colesterol total și colesterol „rău” (denumit colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL) – un tip de grăsime prezentă în sânge)
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității unui pigment din celulele roșii din sânge (denumit hemoglobină)
- flatulență
- umflare a mâinilor și picioarelor
- gripă (atunci când este utilizat cu insulină (cu sau fără metformin))
- dureri de cap
- infecții ale căilor respiratorii superioare
- nas înfundat sau cu secreții abundente și gât inflammat
- osteoartrită
- durere la nivelul mâinii sau piciorului
- greață/vărsături

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane)

- este posibil ca testele de sânge să arate modificări legate de funcția rinichilor (cum este „creatinina”)
- durere de stomac
- diaree
- constipație (frecventă la asocierea cu alte medicamente)
- somnolență
- senzație de gură uscată
- amețeli
- mâncărime

Rare:

- număr redus de trombocite

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- probleme la nivelul rinichilor (uneori necesitând dializă)
- durere articulară
- afecțiuni ale articulațiilor
- durere musculară
- dureri de spate
- boală pulmonară interstițială
- pemfigoid bulos (un tip de vezicule care apar pe piele)
- erupție trecătoare pe piele
- urticarie
- umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului, care poate determina dificultăți la respirație sau la înghițire
- inflamație a vaselor de sânge din piele
- vezicule pe piele/descumare a pielii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Steglujan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de desigilare (deschidere).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Steglujan

- Substanțele active sunt ertugliflozin și sitagliptin.
 - Fiecare comprimat filmat de Steglujan 5 mg/100 mg conține ertugliflozin acid l-pirotglutamic, echivalent cu ertugliflozin 5 mg și fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 100 mg.
 - Fiecare comprimat filmat de Steglujan 15 mg/100 mg conține ertugliflozin acid l-pirotglutamic, echivalent cu ertugliflozin 15 mg și fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 100 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460), hidrogenofosfat de calciu (anhidru), croscarmeloză sodică, stearil fumarat de sodiu (E487), stearat de magneziu (E470b)
 - Filmul comprimatului: hipromeloză (2910/6) (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172), ceară Carnauba (E903)

Cum arată Steglujan și conținutul ambalajului

- Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate de culoare bej, cu dimensiuni de 12 x 7,4 mm și formă de migdală, marcate cu „554” pe o față și netede pe cealaltă față.
- Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate de culoare de culoare maro, cu dimensiuni de 12 x 7,4 mm și formă de migdală, marcate cu „555” pe o față și netede pe cealaltă față.

Steglujan este disponibil în blistere din Al-PVC-PA/Al. Ambalajele conțin 14, 28, 30, 84, 90 și 98 comprimate filmate în blistere neperforate și 30x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.