

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:

Januvia 100 mg tabletki powlekane

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Każda tabletki zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 100 mg sitagliptyny.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletki).

Okrągła, beżowa tabletki powlekana z „277” po jednej stronie.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:

Produkt leczniczy Januvia jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii:

u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

po pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;

agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARgamma) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARgamma jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARgamma w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

po pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

agonistą receptora PPARgamma i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARgamma jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Januvia jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie

Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPARgamma, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPARgamma i jednocześnie stosować produkt leczniczy Januvia.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Januvia, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciw cukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥ 60 do < 90 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym ($GFR \geq 45$ do < 60 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym ($GFR \geq 30$ do < 45 ml/min) dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 50 mg raz na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 15$ do < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. end stage renal disease) ($GFR < 15$ ml/min), w tym tych, którzy wymagają stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 25 mg raz na dobę. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od terminu dializy.

Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem produktu leczniczego Januvia, a także okresowo w trakcie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Januvia z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zatem należy zachować ostrożność.

Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku.

Dzieci i młodzież

Sitagliptyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Januvia można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Januvia u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

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

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi przeciwhiperglikemicznymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Januvia w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonylomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Zaburzenia czynności nerek

Sitagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z $GFR < 45$ ml/min, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

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

Pemfigoid pęcherzowy

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane podano poniżej (Tabela 1) według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych określona w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych sitagliptyny w monoterapii i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	często
zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiażdżowa choroba płuc [*]	częstość nieznana

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia żołądka i jelit	
zaparcia	niezbyt często
wymioty*	częstość nieznana
ostre zapalenie trzustki ^{*,†,‡}	częstość nieznana
martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd*	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,†}	częstość nieznana
wysypka ^{*,†}	częstość nieznana
pokrzywka ^{*,†}	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry ^{*,†}	częstość nieznana
złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{*,†}	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy*	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów*	częstość nieznana
bóle mięśni*	częstość nieznana
ból pleców*	częstość nieznana
artropatia*	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek*	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek*	częstość nieznana

* Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

‡ Patrz *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS* poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem sitagliptyny u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był porównywalny do profilu obserwowanego u dorosłych.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4 ze współdziałaniem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także z udziałem CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sitagliptyny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*). Z tego względu istnieje możliwość, że silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzeń czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych. Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych-3 (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Metformina: Jednoczesne stosowanie metforminy w wielokrotnych dawkach wynoszących 1000 mg dwa razy na dobę z sitagliptyną w dawce 50 mg nie powodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg

zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny, jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną. Dane z badań *in vitro* wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna może być słabym inhibitorem glikoproteiny p w warunkach *in vivo*.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi nie stosować produktu leczniczego Januvia w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że sitagliptyna przenika do mleka samic zwierząt. Produkt leczniczy Januvia nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

EU/1/07/383/013

EU/1/07/383/014

EU/1/07/383/015

EU/1/07/383/016

EU/1/07/383/017

EU/1/07/383/018

EU/1/07/383/023

EU/1/07/383/024

wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

2021.02.11

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:

Janumet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Każda tabletkę zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletkę).

Czerwona tabletkę powlekana w kształcie kapsułki, z „577” wytłoczonym po jednej stronie.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Janumet wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Janumet wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Janumet jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .

Janumet jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie

Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Janumet, należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę, Janumet powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Dla różnych dawek metforminy, Janumet jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodoru lub 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. GFR] ≥ 60 ml/min). Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę.

Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej.

Jeśli nie ma postaci produktu Janumet o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptyna</u>
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Janumet u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ metformina i sitagliptyna są wydalane przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Janumet u starszych pacjentów. Pomocniczo w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Janumet nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Janumet u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Janumet należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem metforminy.

Przeciwwskazania:

Janumet przeciwwskazany jest u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min);
- ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, jak na przykład:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod;
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby;
- ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem;
- karmiących piersią.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Janumet u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową.

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35),

zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Produkt leczniczy Janumet jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek.

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących Janumet w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.

Reakcje nadwrażliwości

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

Pemfigoid pęcherzowy

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

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Janumet musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Janumet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Janumet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Janumet, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Janumet w tabletkach, jednak wykazano biorównoważność produktu leczniczego Janumet z podawaniem sitagliptyny jednocześnie z metforminą. Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonylomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%).

Sitagliptyna i metformina*Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym*

Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dla sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
senność	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiażdżowa choroba płuc*	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka	niezbyt często
nudności	często
wzdęcia	często
zaparcia	niezbyt często
ból w górnej części brzucha	niezbyt często
wymioty	często
ostre zapalenie trzustki ^{*,†,‡}	częstość nieznana
martwicze i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd*	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,†}	częstość nieznana
wysypka ^{*,†}	częstość nieznana
pokrzywka ^{*,†}	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry ^{*,†}	częstość nieznana
złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{*,†}	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy*	częstość nieznana

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów*	częstość nieznana
bóle mięśni*	częstość nieznana
ból kończyn*	częstość nieznana
ból pleców*	częstość nieznana
artropatia*	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek*	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek*	częstość nieznana

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

‡ Patrz *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS* poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonilomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną).

Sitagliptyna

W badaniach dotyczących porównania sitagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę do placebo, do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy.

U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto, występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej).

Metformina

Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Janumet u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był zasadniczo porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. U dzieci i młodzieży przyjmujących lub nieprzyjmujących insulinę podstawową, stosowanie sitagliptyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym

leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Równoczesne podawanie dawek wielokrotnych sitagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) pacjentom z cukrzycą typu 2 nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki sitagliptyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Janumet z lekami, jednak badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych, sitagliptyny i metforminy.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Janumet musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Janumet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie leków, które wpływają na wspólny układ transportu w kanalikach nerkowych biorących udział w wydalaniu metforminy przez nerki (np. inhibitory transportera kationów organicznych 2 [ang. OCT2] / transportera usuwania wielu leków i toksyn [ang. MATE], takich jak ranolazyna, wandetanib, dolutegrawir oraz cymetydyna) może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę oraz ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Należy rozważyć korzyści i zagrożenia związane z jednoczesnym stosowaniem leków. W przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmiany w leczeniu cukrzycy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i diuretyki wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane z badań w warunkach *in vitro* oraz dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji w następstwie jednoczesnego podania innych produktów leczniczych jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4, ze współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, metabolizm, także przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może mieć bardziej istotny wpływ na eliminację sitagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ang. ESRD). Z tej przyczyny silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzenia czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.

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

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} o 18%.

Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny. Jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450.

W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9

i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna w warunkach *in vivo* może być słabym inhibitorem glikoproteiny

Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ sitagliptyny na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek.

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie

wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Produktu leczniczego Janumet nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub w przypadku gdy zajdzie w ciążę, należy odstawić leczenie i jak najszybciej przejść na leczenie insuliną.

Karmienie piersią

Nie prowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji otrzymujących substancje czynne zawarte w tym produkcie leczniczym. W badaniach prowadzonych dla poszczególnych substancji czynnych stwierdzono, że zarówno sitagliptyna jak i metformina przenikają do mleka samic szczura w okresie laktacji.

Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym nie wolno stosować produktu leczniczego Janumet u kobiet karmiących piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

EU/1/08/455/008

EU/1/08/455/009

EU/1/08/455/010

EU/1/08/455/011

EU/1/08/455/012

EU/1/08/455/013

EU/1/08/455/014

EU/1/08/455/016

EU/1/08/455/018

EU/1/08/455/021

EU/1/08/455/022

wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

16/09/2021

RCN#000020354-PL

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:

Ristaben 100 mg tabletki powlekane

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Każda tabletkę zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 100 mg sitagliptyny.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletkę).

Okrągła, beżowa tabletkę powlekana z „277” po jednej stronie.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:

Produkt leczniczy Ristaben jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii:

u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

po pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;

agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPARgamma) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARgamma jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARgamma w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

po pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

agonistą receptora PPARgamma i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARgamma jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Ristaben jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie

Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPARgamma, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPARgamma i jednocześnie stosować produkt leczniczy Ristaben.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristaben w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Ristaben, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciw cukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥ 60 do < 90 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym ($GFR \geq 45$ do < 60 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym ($GFR \geq 30$ do < 45 ml/min) dawka produktu leczniczego Ristaben wynosi 50 mg raz na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 15$ do < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. end stage renal disease) ($GFR < 15$ ml/min), w tym tych, którzy wymagają stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Ristaben wynosi 25 mg raz na dobę. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od terminu dializy.

Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem produktu leczniczego Ristaben, a także okresowo w trakcie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Ristaben z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zatem należy zachować ostrożność.

Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku.

Dzieci i młodzież

Sitagliptyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ristaben można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Ristaben u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

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

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi przeciwhiperglikemicznymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Ristaben w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonylomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Zaburzenia czynności nerek

Sitagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z $GFR < 45$ ml/min, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

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

Pemfigoid pęcherzowy

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane podano poniżej (Tabela 1) według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych określona w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych sitagliptyny w monoterapii i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	często
zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiażdżowa choroba płuc [*]	częstość nieznana

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia żołądka i jelit	
zaparcia	niezbyt często
wymioty*	częstość nieznana
ostre zapalenie trzustki ^{*,†,‡}	częstość nieznana
martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd*	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,†}	częstość nieznana
wysypka ^{*,†}	częstość nieznana
pokrzywka ^{*,†}	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry ^{*,†}	częstość nieznana
złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{*,†}	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy*	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów*	częstość nieznana
bóle mięśni*	częstość nieznana
ból pleców*	częstość nieznana
artropatia*	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek*	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek*	częstość nieznana

* Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

‡ Patrz *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS* poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem sitagliptyny u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był porównywalny do profilu obserwowanego u dorosłych.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4 ze współdziałaniem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także z udziałem CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sitagliptyny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*). Z tego względu istnieje możliwość, że silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzeń czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych. Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych-3 (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Metformina: Jednoczesne stosowanie metforminy w wielokrotnych dawkach wynoszących 1000 mg dwa razy na dobę z sitagliptyną w dawce 50 mg nie powodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg

zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny, jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną. Dane z badań *in vitro* wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna może być słabym inhibitorem glikoproteiny p w warunkach *in vivo*.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi nie stosować produktu leczniczego Ristaben w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że sitagliptyna przenika do mleka samic zwierząt. Produkt leczniczy Ristaben nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

EU/1/10/621/013

EU/1/10/621/014

EU/1/10/621/015

EU/1/10/621/016

EU/1/10/621/017

EU/1/10/621/018

EU/1/10/621/023

EU/1/10/621/024

wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

2021.02.11

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:

Ristfor 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Każda tabletkę zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletkę).

Czerwona tabletkę powlekana w kształcie kapsułki, z „577” wytłoczonym po jednej stronie.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Ristfor wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą. Ristfor wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Ristfor jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .

Ristfor jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie

Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Ristfor, należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę, Ristfor powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristfor w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristfor w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Dla różnych dawek metforminy, Ristfor jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodoru lub 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. GFR] ≥ 60 ml/min). Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę.

Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej.

Jeśli nie ma postaci produktu Ristfor o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptyna</u>
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Ristfor u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ metformina i sitagliptyna są wydalane przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Ristfor u starszych pacjentów. Pomocniczo w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Ristfor nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Ristfor u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Ristfor należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem metforminy.

Przeciwwskazania:

Ristfor przeciwwskazany jest u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min);
- ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, jak na przykład:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod;
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby;
- ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem;
- karmiących piersią.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Ristfor u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową.

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35),

zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Produkt leczniczy Ristfor jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek.

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących Ristfor w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.

Reakcje nadwrażliwości

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

Pemfigoid pęcherzowy

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

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Ristfor musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ristfor przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Ristfor pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Ristfor, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Ristfor w tabletkach, jednak wykazano biorównoważność produktu leczniczego Ristfor z podawaniem sitagliptyny jednocześnie z metforminą. Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonylomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%).

Sitagliptyna i metformina*Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym*

Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dla sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,†}	częstość nieznaną
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
senność	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiażdżowa choroba płuc*	częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka	niezbyt często
nudności	często
wzdęcia	często
zaparcia	niezbyt często
ból w górnej części brzucha	niezbyt często
wymioty	często
ostre zapalenie trzustki ^{*,†,‡}	częstość nieznaną
martwicze i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,†}	częstość nieznaną
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd [*]	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,†}	częstość nieznaną
wysypka ^{*,†}	częstość nieznaną
pokrzywka ^{*,†}	częstość nieznaną
zapalenie naczyń skóry ^{*,†}	częstość nieznaną
złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{*,†}	częstość nieznaną
pemfigoid pęcherzowy [*]	częstość nieznaną

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów*	częstość nieznana
bóle mięśni*	częstość nieznana
ból kończyn*	częstość nieznana
ból pleców*	częstość nieznana
artropatia*	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek*	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek*	częstość nieznana

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

‡ Patrz *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS* poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonilomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną).

Sitagliptyna

W badaniach dotyczących porównania sitagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę do placebo, do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy.

U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto, występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej).

Metformina

Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Ristfor u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był zasadniczo porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. U dzieci i młodzieży przyjmujących lub nieprzyjmujących insulinę podstawową, stosowanie sitagliptyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym

leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Równoczesne podawanie dawek wielokrotnych sitagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) pacjentom z cukrzycą typu 2 nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki sitagliptyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Ristfor z lekami, jednak badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych, sitagliptyny i metforminy.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Ristfor musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Ristfor pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie leków, które wpływają na wspólny układ transportu w kanalikach nerkowych biorących udział w wydalaniu metforminy przez nerki (np. inhibitory transportera kationów organicznych 2 [ang. OCT2] / transportera usuwania wielu leków i toksyn [ang. MATE], takich jak ranolazyna, wandetanib, dolutegrawir oraz cymetydyna) może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę oraz ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Należy rozważyć korzyści i zagrożenia związane z jednoczesnym stosowaniem leków. W przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmiany w leczeniu cukrzycy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i diuretyki wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane z badań w warunkach *in vitro* oraz dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji w następstwie jednoczesnego podania innych produktów leczniczych jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4, ze współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, metabolizm, także przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może mieć bardziej istotny wpływ na eliminację sitagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ang. ESRD). Z tej przyczyny silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzenia czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.

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

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} o 18%.

Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny. Jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450.

W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9

i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna w warunkach *in vivo* może być słabym inhibitorem glikoproteiny

Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ sitagliptyny na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek.

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie

wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Produktu leczniczego Ristfor nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub w przypadku gdy zajdzie w ciążę, należy odstawić leczenie i jak najszybciej przejść na leczenie insuliną.

Karmienie piersią

Nie prowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji otrzymujących substancje czynne zawarte w tym produkcie leczniczym. W badaniach prowadzonych dla poszczególnych substancji czynnych stwierdzono, że zarówno sitagliptyna jak i metformina przenikają do mleka samic szczura w okresie laktacji.

Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym nie wolno stosować produktu leczniczego Ristfor u kobiet karmiących piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

EU/1/10/620/009

EU/1/10/620/010

EU/1/10/620/011

EU/1/10/620/012

EU/1/10/620/013

EU/1/10/620/014

EU/1/10/620/015

EU/1/10/620/016

EU/1/10/620/018

EU/1/10/620/021

EU/1/10/620/022

wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

2021.02.11

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane
Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 28 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 15 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 85 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.ChPL

Postać farmaceutyczna:

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane

Różowa, trójkątna tabletkę powlekana o wymiarach 6,4 mm x 6,6 mm, z „701” wytłoczonym po jednej stronie, i gładka po drugiej stronie.

Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

Czerwona, trójkątna tabletkę powlekana o wymiarach 9,0 mm x 9,4 mm, z „702” wytłoczonym po jednej stronie, i gładka po drugiej stronie.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:

Produkt leczniczy Steglatro jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 pomocniczo wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych:

- w monoterapii, gdy leczenie metforminą uznaje się za niewłaściwe ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań dotyczące leczenia skojarzonego, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz badanych populacji pacjentów, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.ChPL

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie

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

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

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową zaleca się wyrównanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania ertugliflozyny (patrz punkt 4.4 ChPL).

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z oszacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) mniejszym niż 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl mniejszym niż 45 ml/min (patrz punkt 4.4 ChPL).

U pacjentów z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², leczenie produktem leczniczym Steglatro należy rozpocząć od podawania dawki wynoszącej 5 mg, którą w razie potrzeby należy zwiększyć do 15 mg w celu kontroli glikemii.

Skuteczność działania hipoglikemizującego ertugliflozyny jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych leków o działaniu hipoglikemizującym (patrz punkt 4.4 ChPL).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglatro, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 30 ml/min.

Nie należy stosować produktu leczniczego Steglatro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) oraz u pacjentów dializowanych, ponieważ nie ma danych klinicznych potwierdzających skuteczność u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ertugliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania ertugliflozyny u tych pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki ertugliflozyny w zależności od wieku. Należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ogólne

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

Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Z tego względu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Steglatro (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl mniejszy niż 60 ml/min), u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u pacjentów stosujących leki moczopędne, lub u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których w przeszłości występowało niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Steglatro należy ocenić status objętości wewnątrznaczyniowej i wyrównać ją, jeśli są ku temu wskazania. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych oraz podmiotowych.

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

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

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

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA należy natychmiast przerwać leczenie ertugliflozyną.

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie ertugliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

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

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

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

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV (ang. eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), prowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, zgłaszano przypadki nieurazowych amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp), występujących z częstością 2,0% (0,57 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, 2,1% (0,60 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 15 mg i 1,6% (0,47 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania amputacji w obrębie kończyn dolnych wyniosła 0,75 i 0,96 w porównaniu z 0,74 zdarzeń na 100 pacjentolat odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i ertugliflozyny w dawce 15 mg w porównaniu z placebo.

W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 prowadzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Nie wiadomo, czy jest to działanie wspólne dla całej klasy terapeutycznej. Pacjentom z cukrzycą należy udzielić porady w sprawie zasad rutynowej profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Steglatro u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej wartości 45 ml/min. Ze względu na zmniejszoną skuteczność należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglatro, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 30 ml/min.

Zaleca się następujące monitorowanie czynności nerek:

- przed rozpoczęciem stosowania ertugliflozyny oraz okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL)
- częściej u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej wartości 60 ml/min.

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczo-pochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Steglatro i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były podobne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Niewydolność serca

Nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association).

Badania laboratoryjne moczu

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

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

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

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę w postaci laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

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

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ertugliflozyny

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

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

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampiny (induktora UGT i CYP) powoduje zmniejszenie AUC i C_{max} ertugliflozyny odpowiednio o 39% i 15%. To zmniejszenie ekspozycji nie jest uznawane za istotne

klinicznie i z tego względu nie zaleca się modyfikacji dawki. Nie oczekuje się, aby inne induktory (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) miały istotny klinicznie wpływ na produkt leczniczy.

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

Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny oceniono w 7 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny produkt porównawczy, w których wzięło udział łącznie 3409 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg. Dodatkowo bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w badaniu VERTIS CV (patrz punkt 5.1) prowadzonym z udziałem łącznie 5493 pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, w którym średni czas trwania ekspozycji wynosił 2,9 lat.

Zestawienie badań oceniających produkt leczniczy Steglatro 5 mg i 15 mg z grupą kontrolną placebo

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną otrzymującą aktywny produkt porównawczy oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych ^{*,†}
Często	Zakażenia dróg moczowych [†]
Częstość nieznana	Drożdżakowe zapalenie żołędzi oraz inne zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych ^{*,†}
	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) [*]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia ^{*,†}
Rzadko	Cukrzycowa kwasica ketonowa ^{*,†}
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa ^{*,†}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Częstsze oddawanie moczu [‡]
Niezbyt często	Dysuria, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej [†]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Świąd pochwy i sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie pragnienia [§]
Badania diagnostyczne	
Często	Zmiana stężenia lipidów w surowicy [¶] , zwiększenie stężenia hemoglobiny ^{**} , zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (ang. BUN) ^{¶¶}

- * Patrz punkt 4.4.
- † Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.
- ‡ W tym: częstomocz, nagłe parcie na mocz, wielomocz, zwiększenie ilości oddawanego moczu i oddawanie moczu w nocy.
- § W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.
- ¶ W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo średnie zmiany procentowe w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C wynosiły odpowiednio 5,8% i 8,4% oraz 3,2%; stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło odpowiednio 2,8%, 5,7% i 1,1%; jednakże stężenia cholesterolu frakcji HDL-C: 6,2% i 7,6% w porównaniu z 1,9%. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo, mediana zmian procentowych w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio -3,9% -1,7% oraz 4,5%.
- ** Odsetek osób, u których przynajmniej 1 raz stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej 2,0 g/dl, był większy w grupach stosujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg (odpowiednio 4,7% i 4,1%) w porównaniu z grupą placebo (0,6%).
- ¶¶ Odsetek osób, u których kiedykolwiek wykazano zwiększenie wartości BUN o $\geq 50\%$ i wartość BUN przekraczającą górną granicę normy ($> \text{GGN}$), był liczbowo większy w grupie stosującej ertugliflozynę w dawce 5 mg i większy w grupie przyjmującej dawkę 15 mg (odpowiednio 7,9% i 9,8%) w porównaniu z grupą placebo (5,1%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

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

Hipoglikemia

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

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

W badaniach cząstkowych VERTIS CV, częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii wynosiła 39,4%, 38,9% i 37,5% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo, gdy ertugliflozynę dodano do insuliny podawanej z metforminą lub bez metforminy. Gdy ertugliflozynę dodano do pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 7,3%, 9,3% i 4,2% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo. Gdy ertugliflozynę dodano do metforminy i pochodnej

sulfonylomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 20,0%, 26,5% i 14,5% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniu VERTIS CV, kwasicę ketonową stwierdzono u 19 (0,3%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 2 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo. W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną kwasicę ketonową stwierdzono u 3 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0,0% pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej oraz zdarzenia związane z nerkami

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

W badaniu VERTIS CV, leczenie ertugliflozyną wiązało się z początkowym zmniejszeniem średniej wartości eGFR (w 6. tygodniu, -2,7, -3,8 i -0,4 ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg i w grupie placebo), a następnie z powrotem do wartości wyjściowej. Do tygodnia 260. nieprzerwane leczenie ertugliflozyną wiązało się z wolniejszym spadkiem wartości eGFR w porównaniu z placebo.

W badaniu VERTIS CV, częstość występowania działań niepożądanych związanych z nerkami (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność przednerkowa) wynosiła odpowiednio 4,2%, 4,3% i 4,7% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w całej populacji oraz 9,7%, 10,0% i 10,2% odpowiednio u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w grupie pacjentów z eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

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

Zakażenia dróg moczowych

W badaniu VERTIS CV, zakażenia dróg moczowych występowały u 12,2%, 12,0% i 10,2% pacjentów leczonych odpowiednio ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń dróg moczowych wynosiła odpowiednio 0,9%, 0,4% i 0,8% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną częstość występowania zakażeń dróg moczowych wyniosła 4,0% i 4,1% w grupach otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg oraz 3,9% w grupach otrzymujących placebo. Działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie zgłoszono żadnych ciężkich przypadków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania ertugliflozyny u kobiet w ciąży jest ograniczona. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że ertugliflozyna może wpływać na rozwój i dojrzewanie nerek (patrz punkt 5.3 ChPL). Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Steglatro u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak informacji na temat obecności ertugliflozyny w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wytwarzanie pokarmu. Ertugliflozyna jest obecna w mleku karmiących samic szczurów i miała wpływ na potomstwo karmione mlekiem samic szczurów. U młodych szczurów leczonych ertugliflozyną obserwowano skutki o podłożu farmakologicznym (patrz punkt 5.3). Ponieważ dojrzewanie nerek u ludzi zachodzi w macicy (*in utero*) i przez pierwsze 2 lata życia, gdy możliwe jest karmienie piersią, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy Steglatro nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu ertugliflozyny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu ertugliflozyny na płodność (patrz punkt 5.3 ChPL).

Podmiot odpowiedzialny:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

Steglatro 5 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1267/001

EU/1/18/1267/002

EU/1/18/1267/003

EU/1/18/1267/004

EU/1/18/1267/005

EU/1/18/1267/006

EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

22/10/2021

RCN#000018887-PL

**Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej
Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

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

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny) oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny) oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 7,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny) oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 7,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny) oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane (tabletki).

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Beżowa owalna tabletki powlekane o wymiarach 18 mm x 10 mm z „2,5/850” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Różowa owalna tabletki powlekane o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z „2,5/1000” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Ciemenobrazowa owalna tabletki powlekane o wymiarach 18 mm x 10 mm z „7,5/850” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Czerwona owalna tabletki powlekane o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z „7,5/1000” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:

Produkt leczniczy Segluromet jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu cukrzycy typu 2 pomocniczo wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych:

- u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych metforminą i tymi produktami leczniczymi
- u pacjentów już leczonych ertugliflozyną w skojarzeniu z metforminą w postaci osobnych tabletek.

Wyniki badań dotyczące leczenia skojarzonego, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz badanych populacji pacjentów, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.ChPL

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletką dwa razy na dobę. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie na podstawie obecnie stosowanego przez pacjenta schematu leczenia, skuteczności oraz tolerancji, stosując zalecaną dawkę dobową wynoszącą 5 mg lub 15 mg ertugliflozyny i nie przekraczając jednocześnie zalecanej maksymalnej dobowej dawki metforminy.

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową zaleca się wyrównanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Segluromet (patrz punkt 4.4 ChPL).

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy przyjmować dwóch dawek produktu leczniczego Segluromet jednocześnie.

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] \geq 90 ml/min)

Pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną glikemią podczas leczenia metforminą (samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy)

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Segluromet powinna zapewniać dostarczanie 2,5 mg ertugliflozyny dwa razy na dobę (dawka dobową 5 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki już przyjmowanej. U pacjentów dobrze tolerujących całkowitą dawkę dobową ertugliflozyny wynoszącą 5 mg, dawkę można zwiększyć do całkowitej dawki dobowej ertugliflozyny wynoszącej 15 mg, jeżeli konieczne jest zapewnienie dodatkowej kontroli glikemii.

Pacjenci stosujący dotąd leczenie osobnymi tabletkami ertugliflozyny i metforminy

Pacjenci stosujący dotąd leczenie osobnymi tabletkami ertugliflozyny (całkowita dawka dobową 5 mg lub 15 mg) i metforminy i zmieniający na leczenie produktem leczniczym Segluromet powinni otrzymać takie same dawki dobowe ertugliflozyny i metforminy, jakie już przyjmują lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia pod względem terapeutycznym.

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wartość eGFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie oznaczać co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z GFR mniejszym niż 45 ml/min (patrz punkt 4.4 ChPL).

Skuteczność działania hipoglikemizującego ertugliflozyny jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami

czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych leków o działaniu hipoglikemizującym (patrz punkt 4.4 ChPL).

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie dzielona na 2-3 dawki na dobę. Przed rozpoczęciem stosowania metforminy u pacjentów z GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4 ChPL).

Jeśli nie ma produktu leczniczego Segluomet o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Ertugliflozyna</u>
60-89	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg.</i> <i>Można rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku pogarszającej się czynności nerek.</i>	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 15 mg.</i> <i>Rozpoczęcie leczenia od podawania dawki wynoszącej 5 mg.</i> <i>W razie potrzeby należy zwiększyć dawkę do 15 mg w celu kontroli glikemii</i>
45-59	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg.</i> <i>Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</i>	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 15 mg.</i> <i>Rozpoczęcie leczenia od podawania dawki wynoszącej 5 mg.</i> <i>W razie potrzeby należy zwiększyć dawkę do 15 mg w celu kontroli glikemii</i>
30-44	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg.</i> <i>Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</i>	<i>Nie zaleca się rozpoczynania leczenia.</i>
< 30	<i>Metformina jest przeciwwskazana.</i>	<i>Nie zaleca się.</i>

Zaburzenia czynności wątroby

Segluomet jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek. Ponieważ po rozpoczęciu leczenia ertugliflozyną mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, a także wiadomo, że metformina jest głównie wydalana przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Segluomet u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne jest systematyczne monitorowanie czynności nerek, aby zapobiec wystąpieniu kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Segluromet należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych ze stosowaniem metforminy. W przypadku trudności z połykaniem, tabletkę można przełamać lub pokruszyć, ponieważ lek dostępny jest w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa [ang. DKA, diabetic ketoacidosis]);
- cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- ciężka niewydolność nerek (GFR mniejszy niż 30 ml/min), schyłkowa niewydolność nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) lub u pacjentów dializowanych;
- ostre stany, które mogą prowadzić do zmiany czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs;
- ostra lub przewlekła choroba, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taka jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzenia czynności wątroby;
- ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ogólne

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występujące najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W wyniku nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do fachowego personelu medycznego.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne [ang. NLPZ, non-steroidal anti-inflammatory drugs]). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5 ChPL).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Podanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Segluromet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go, przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Segluromet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Segluromet u pacjentów z GFR poniżej 45 ml/min. Produkt leczniczy Segluromet należy odstawić, jeśli GFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min.

Wartość GFR powinna być obliczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). U pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w przypadku występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3 ChPL).

Zabieg chirurgiczny

Stosowanie produktu leczniczego Segluromet musi być przerwane na czas wykonywania zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego lub wznowienia odżywiania doustnego, o ile dokonano ponownej oceny czynności nerek i stwierdzono, że jest stabilna.

Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Z tego względu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Segluromet (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl mniejszy niż 60 ml/min), u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których w przeszłości występowało niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Segluromet należy ocenić status objętości wewnątrznaczyniowej i wyrównać ją, jeśli są ku temu wskazania. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych oraz podmiotowych.

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

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

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

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

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie produktem leczniczym Segluromet można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

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

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

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

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV (ang. eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), prowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, zgłaszano przypadki nieurazowych amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp), występujących z częstością 2,0% (0,57 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, 2,1% (0,60 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 15 mg i 1,6% (0,47 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania amputacji w obrębie kończyn dolnych wyniosła 0,75 i 0,96 w porównaniu z 0,74 zdarzeń na 100 pacjentolat, odpowiednio, w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i ertugliflozyny w dawce 15 mg w porównaniu z placebo.

W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 prowadzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Nie wiadomo, czy jest to działanie wspólne dla całej klasy terapeutycznej. Pacjentom z cukrzycą należy udzielić porady w sprawie zasad rutynowej profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Hipoglikemia podczas jednoczesnego stosowania insuliny i leków zwiększających wydzielanie insuliny

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

Zakażenia układu moczowego

Wydalenie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczo-pochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Segluromet i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze

zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ryzyko kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą zwiększa się z wiekiem pacjenta, gdyż u pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca jest większe niż u młodszych pacjentów. W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były podobne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). U pacjentów w podeszłym wieku należy częściej oceniać czynność nerek.

Niewydolność serca

Nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association).

Badania laboratoryjne moczu

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

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

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ertugliflozyna i metformina

Bezpieczeństwo stosowania jednocześnie podawanej ertugliflozyny i metforminy oceniano u 1083 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych przez 26 tygodni łącznie w dwóch badaniach z grupą kontrolną placebo oceniających stosowanie ertugliflozyny jako terapii uzupełniającej do metforminy oraz stosowanie ertugliflozyny, jako terapii uzupełniającej do sitagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.1). Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych w tych dwóch badaniach były podobne do działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania ertugliflozyny. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w zbiorczej analizie danych z obu tych badań z grupą kontrolną placebo, w których zastosowano metforminę w porównaniu do trzech badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących stosowania ertugliflozyny (patrz poniżej).

Ertugliflozyna

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny oceniono w 7 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny produkt porównawczy, w których wzięło udział łącznie 3409 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg. Dodatkowo bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w badaniu VERTIS CV (patrz punkt 5.1) prowadzonym z udziałem łącznie 5493 pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, w którym średni czas trwania ekspozycji wynosił 2,9 lat.

Zestawienie badań z grupą kontrolną placebo

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z grupą kontrolną otrzymującą aktywny produkt porównawczy oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych ^{*,†,1}
Często	Zakażenia dróg moczowych ^{†,1}
Nieznana	Drożdżakowe zapalenie żołądki oraz inne zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych ^{*,†,1} Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) [*]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia ^{*,†,1}
Rzadko	Cukrzycowa kwasica ketonowa ^{*,†,1}
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa ^{*,2} , niedobór witaminy B ₁₂ ^{‡,2}
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zaburzenia smaku ²
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa ^{*,†,1}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Objawy ze strony przewodu pokarmowego ^{§,2}

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ² , zapalenie wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Rumień ² , świąd ² , pokrzywka ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Częstsze oddawanie moczu ^{¶,1}
Niezbyt często	Dysuria ¹ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej ^{†,1}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Świąd pochwy i sromu ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie pragnienia ^{#,1}
Badania diagnostyczne	
Często	Zmiana stężenia lipidów w surowicy ^{b,1} , zwiększenie stężenia hemoglobiny ^{β,1} , zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (ang. BUN) ^{α,1}

¹ Działania niepożądane ertugliflozyny.

² Działania niepożądane metforminy.

* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.

‡ Długotrwałe leczenie metforminą wiąże się ze zmniejszonym wchłanianiem witaminy B₁₂, co w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B₁₂ (np. niedokrwistości megaloblastycznej).

§ Zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu, występują najczęściej w momencie rozpoczęcia leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

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

W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa (ertugliflozyna)

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości. Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, stan przedomdleniowy, omdlenie, niedociśnienie tętnicze i niedociśnienie ortostatyczne) była niska (<2%) i nie różniła się znacząco między grupami otrzymującymi ertugliflozynę a grupami otrzymującymi placebo. Analizy dotyczące podgrup pacjentów z obszerniejszego zestawienia danych z badań Fazy 3 wykazały, że u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz u pacjentów stosujących leki moczopędne częstość występowania zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej była wyższa w grupach stosujących ertugliflozynę w porównaniu z grupami porównawczymi (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m² częstość występowania w grupach stosujących ertugliflozynę 5 mg, ertugliflozynę 15 mg i leczenie porównawcze wynosiła odpowiednio 5,1%, 2,6%, i 0,5%, a w przypadku pacjentów z eGFR wynoszącym od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania wynosiła odpowiednio 6,4%, 3,7%, i 0%.

Hipoglikemia (ertugliflozyna)

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

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

W badaniach cząstkowych VERTIS CV, częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii wynosiła 39,4%, 38,9% i 37,5% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo, gdy ertugliflozynę dodano do insuliny podawanej z metforminą lub bez metforminy. Gdy ertugliflozynę dodano do pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 7,3%, 9,3% i 4,2% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo. Gdy ertugliflozynę dodano do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 20,0%, 26,5% i 14,5% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa (ertugliflozyna)

W badaniu VERTIS CV, kwasicę ketonową stwierdzono u 19 (0,3%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 2 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo. W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną kwasicę ketonową stwierdzono u 3 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0,0% pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4).

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

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

W badaniu VERTIS CV, leczenie ertugliflozyną wiązało się z początkowym zmniejszeniem średniej wartości eGFR (w 6. tygodniu, -2,7, -3,8 i -0,4 ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg i w grupie placebo), a następnie z powrotem do wartości wyjściowej. Do tygodnia 260. nieprzerwane leczenie ertugliflozyną wiązało się z wolniejszym spadkiem wartości eGFR w porównaniu z placebo.

W badaniu VERTIS CV, częstość występowania działań niepożądanych związanych z nerkami (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność przednerkowa) wynosiła odpowiednio 4,2%, 4,3% i 4,7% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w całej populacji oraz 9,7%, 10,0% i 10,2% odpowiednio u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w grupie pacjentów z eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Zakażenia grzybicze narządów płciowych (ertugliflozyna)

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

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

Zakażenia dróg moczowych (ertugliflozyna)

W badaniu VERTIS CV, zakażenia dróg moczowych występowały u 12,2%, 12,0% i 10,2% pacjentów leczonych odpowiednio ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń dróg moczowych wynosiła odpowiednio 0,9%, 0,4% i 0,8% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną częstość występowania zakażeń dróg moczowych wyniosła 4,0% i 4,1% w grupach otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg oraz 3,9% w grupach otrzymujących placebo. Działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie zgłoszono żadnych ciężkich przypadków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

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

Ertugliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

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

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ertugliflozyny

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

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

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

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

Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie.

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Segluromet musi być przerwane przed badaniem lub w momencie wykonywania badania obrazowego i niewznawiane przez co najmniej 48 godzin po badaniu, o ile przeprowadzono ponowną ocenę czynności nerek i potwierdzono, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skójzarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Niektóre produkty lecznicze mogą wpływać negatywnie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyclooksigenazy (COX) II, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności diuretyki pętlowe. Podczas rozpoczynania leczenia lub stosowania tych produktów leczniczych w skójzaniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Transportery kationów organicznych (ang. OCT, organic cation transporters)

Metformina jest substratem obydwu transporterów: OCT1 i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z

- Inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może spowodować zmniejszenie skuteczności metforminy.
- Induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może spowodować zwiększenie wchłaniania metforminy w przewodzie pokarmowym i wzrost jej skuteczności.
- Inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie eliminacji metforminy przez nerki, a w związku z tym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.
- Inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb), może zmienić skuteczność oraz sposób eliminacji metforminy przez nerki.

Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku podawania tych leków jednocześnie z metforminą ze względu na możliwość zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. W razie potrzeby można rozważyć modyfikację dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą zmieniać skuteczność metforminy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych i leki moczopędne wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia takimi produktami leczniczymi.

W razie konieczności należy dostosować dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego podczas leczenia innym produktem leczniczym lub podczas jego odstawiania.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Segluromet u kobiet w okresie ciąży. Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Ilość danych dotyczących stosowania ertugliflozyny u kobiet w ciąży jest ograniczona. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że ertugliflozyna może wpływać na rozwój i dojrzewanie nerek. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Segluromet u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak informacji na temat obecności ertugliflozyny w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wytwarzanie pokarmu. Metformina jest obecna w mleku ludzkim. Ertugliflozyna i metformina są obecne w mleku karmiących samic szczurów. Ertugliflozyna miała wpływ na potomstwo karmione mlekiem samic szczurów.

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

Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Segluromet na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu ertugliflozyny lub metforminy na płodność.

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1265/001

EU/1/18/1265/002

EU/1/18/1265/003

EU/1/18/1265/004

EU/1/18/1265/005

EU/1/18/1265/006

EU/1/18/1265/007

EU/1/18/1265/029

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1265/008

EU/1/18/1265/009

EU/1/18/1265/010

EU/1/18/1265/011

EU/1/18/1265/012

EU/1/18/1265/013

EU/1/18/1265/014

EU/1/18/1265/030

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1265/015

EU/1/18/1265/016

EU/1/18/1265/017

EU/1/18/1265/018

EU/1/18/1265/019

EU/1/18/1265/020

EU/1/18/1265/021

EU/1/18/1265/031

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1265/022

EU/1/18/1265/023

EU/1/18/1265/024

EU/1/18/1265/025

EU/1/18/1265/026

EU/1/18/1265/027

EU/1/18/1265/028

EU/1/18/1265/032

wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

25.10.2021

RCN#000018886-PL

**Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej
Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

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

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:

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

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane

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

Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletkę).

Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane

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

Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane

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

Wskazanie do stosowania:

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

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

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

Dawkowanie i sposób podawania:

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z oszacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) mniejszym niż 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl mniejszym niż 45 ml/min (patrz punkt 4.4 ChPL).

U pacjentów z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², leczenie produktem leczniczym Steglujan należy rozpocząć od podawania dawki wynoszącej 5 mg/100 mg, którą w razie potrzeby należy zwiększyć do 15 mg/100 mg w celu kontroli glikemii.

Skuteczność działania hipoglikemizującego ertugliflozyny jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych leków o działaniu hipoglikemizującym (patrz punkt 4.4 ChPL).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglujan, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 45 ml/min.

Nie należy stosować skojarzenia ertugliflozyny i sitagliptyny w stałej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) lub u pacjentów dializowanych, ponieważ nie ma danych klinicznych potwierdzających skuteczność u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Przeciwwskazania

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ogólne

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

Ostre zapalenie trzustki

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

Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Z tego względu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Steglujan (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl mniejszy niż 60 ml/min), u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których w przeszłości występowało niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Steglujan należy ocenić status objętości wewnątrznaczyniowej i wyrównać ją, jeśli są ku temu wskazania. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych oraz podmiotowych.

Ze względu na swój mechanizm działania, ertugliflozyna wywołuje diurezę osmotyczną i zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejsza wartość eGFR. Zwiększenie stężenia kreatyniny

w surowicy i zmniejszenie wartości eGFR były wyższe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

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

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

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

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie produktem leczniczym Steglujan można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

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

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

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

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV (ang. eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), prowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, zgłaszano przypadki nieurazowych amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp), występujących z częstością 2,0% (0,57 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, 2,1% (0,60 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 15 mg i 1,6% (0,47 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania amputacji w obrębie kończyn dolnych wyniosła 0,75 i 0,96 w porównaniu z 0,74 zdarzeń na 100 pacjentolat odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i ertugliflozyny w dawce 15 mg w porównaniu z placebo. W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 prowadzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Nie wiadomo, czy jest to działanie wspólne dla całej klasy terapeutycznej. Pacjentom z cukrzycą należy udzielić porady w sprawie zasad rutynowej profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Steglujan u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej wartości 45 ml/min. Ze względu na zmniejszoną skuteczność należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglujan, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 45 ml/min.

Zaleca się następujące monitorowanie czynności nerek:

- przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Steglujan oraz okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2),
- częściej u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej wartości 60 ml/min.

Hipoglikemia podczas jednoczesnego stosowania insuliny i leków zwiększających wydzielanie insuliny

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczopochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Steglujan i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Reakcje nadwrażliwości

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

Pemfigoid pęcherzowy

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były podobne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niewydolność serca

Nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Steglujan u pacjentów z niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association).

Badania laboratoryjne moczu

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

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

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ertugliflozyna i sitagliptyna

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

Ertugliflozyna

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny oceniono w 7 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny produkt porównawczy, w których wzięło udział łącznie 3409 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg. Dodatkowo bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w badaniu VERTIS CV (patrz punkt 5.1) prowadzonym z udziałem łącznie 5493 pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, w którym średni czas trwania ekspozycji wynosił 2,9 lat.

Zestawienie badań z grupą kontrolną placebo

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

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

Sitagliptyna

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z grupą kontrolną otrzymującą aktywny produkt porównawczy oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych ^{*,†,1}
Często	Zakażenia dróg moczowych ^{†,1}
Częstość nieznana	Drożdżakowe zapalenie żołądki oraz inne zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych ^{*,†,1}
	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) [*]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Trombocytopenia ²
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,a,2}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia ^{*,†,1,2}
Rzadko	Cukrzycowa kwasica ketonowa ^{*,†,1}
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy ²
Niezbyt często	Zawroty głowy ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc ^{a,2}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Zaparcia ²
Częstość nieznana	Wymioty ^{a,2}
Częstość nieznana	Ostre zapalenie trzustki ^{a,*,b,2}
Częstość nieznana	Martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,a,2}

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

¹ Działania niepożądane ertugliflozyny.

² Działania niepożądane sitagliptyny.

* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.

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

§ W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.

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

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

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

^a Działania niepożądane zidentyfikowano podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

^b Patrz poniżej *Wyniki badania oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy* (ang. *TECOS*).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa (ertugliflozyna)

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości. Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, stan przedomdleniowy, omdlenie, niedociśnienie tętnicze i niedociśnienie ortostatyczne) była niska (< 2%) i nie różniła się znacząco między grupami otrzymującymi ertugliflozynę a grupami otrzymującymi placebo. Analizy dotyczące podgrup pacjentów z obszerniejszego zestawienia danych z badań Fazy 3 wykazały, że u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz u pacjentów stosujących leki moczopędne częstość występowania zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej była wyższa w grupach stosujących ertugliflozynę w porównaniu z grupami porównawczymi (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania w grupach stosujących ertugliflozynę 5 mg, ertugliflozynę 15 mg i leczenie porównawcze wynosiła odpowiednio 5,1%, 2,6%, i 0,5%, a w przypadku pacjentów z eGFR wynoszącym od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania wynosiła odpowiednio 6,4%, 3,7%, i 0%.

Hipoglikemia (ertugliflozyna)

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

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

W badaniach cząstkowych VERTIS CV, częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii wynosiła 39,4%, 38,9% i 37,5% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo, gdy ertugliflozynę dodano do insuliny podawanej z metforminą lub bez metforminy. Gdy ertugliflozynę dodano do pochodnej sulfonylomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 7,3%, 9,3% i 4,2% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo. Gdy ertugliflozynę dodano do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 20,0%, 26,5% i 14,5% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa (ertugliflozyna)

W badaniu VERTIS CV, kwasicę ketonową stwierdzono u 19 (0,3%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 2 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo. W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną kwasicę ketonową stwierdzono

u 3 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0,0% pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4).

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

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

W badaniu VERTIS CV, leczenie ertugliflozyną wiązało się z początkowym zmniejszeniem średniej wartości eGFR (w 6. tygodniu, -2,7, -3,8 i -0,4 ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg i w grupie placebo), a następnie z powrotem do wartości wyjściowej. Do tygodnia 260. nieprzerwane leczenie ertugliflozyną wiązało się z wolniejszym spadkiem wartości eGFR w porównaniu z placebo.

W badaniu VERTIS CV, częstość występowania działań niepożądanych związanych z nerkami (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolności przednerkowa) wynosiła odpowiednio 4,2%, 4,3% i 4,7% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w całej populacji oraz 9,7%, 10,0% i 10,2% odpowiednio u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w grupie pacjentów z eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Zakażenia grzybicze narządów płciowych (ertugliflozyna)

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

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

Zakażenia dróg moczowych (ertugliflozyna)

W badaniu VERTIS CV, zakażenia dróg moczowych występowały u 12,2%, 12,0% i 10,2% pacjentów leczonych odpowiednio ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń dróg moczowych wynosiła odpowiednio 0,9%, 0,4% i 0,8% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną częstość występowania zakażeń dróg moczowych wyniosła 4,0% i 4,1% w grupach otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg oraz 3,9% w grupach otrzymujących placebo. Działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie zgłoszono żadnych ciężkich przypadków.

Sitagliptyna

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

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

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

Do badania oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy (TECOS) włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów otrzymujących placebo z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, Cardiovascular). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

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

Ertugliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

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

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ertugliflozyny

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

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

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

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

Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

Sitagliptyna

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

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

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

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

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

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

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Steglujan u kobiet w okresie ciąży. Ilość danych dotyczących stosowania ertugliflozyny u kobiet w ciąży jest ograniczona. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że ertugliflozyna może wpływać na rozwój i dojrzewanie nerek (patrz punkt 5.3 ChPL). Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Steglujan u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1266/001

EU/1/18/1266/002

EU/1/18/1266/003

EU/1/18/1266/004

EU/1/18/1266/005

EU/1/18/1266/006

EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1266/007

EU/1/18/1266/008

EU/1/18/1266/009

EU/1/18/1266/010

EU/1/18/1266/011

EU/1/18/1266/012

EU/1/18/1266/014

wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

18/11/2021

RCN#000018883-PL

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.