

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglatro 5 mg филмирани таблетки
Steglatro 15 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Steglatro 5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 5 mg ертуглифлозин (ertugliflozin).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 28 mg лактоза (като монохидрат).

Steglatro 15 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 15 mg ертуглифлозин (ertugliflozin).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 85 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Steglatro 5 mg филмирани таблетки

Розови филмирани таблетки с форма на триъгълник, с размери 6,4 x 6,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „701“ от едната страна и гладки от другата страна.

Steglatro 15 mg филмирани таблетки

Червени филмирани таблетки с форма на триъгълник, с размери 9,0 x 9,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „702“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Steglatro е показан за лечение на възрастни, с недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения:

- като монотерапия, когато метформин е неподходящ поради непоносимост или противопоказания.
- в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет.

За резултати от проучвания с оглед комбиниране на терапии, ефекти върху гликемичния контрол, сърдечносъдови събития и проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза ертуглифлозин е 5 mg веднъж дневно. При пациенти, които понасят ертуглифлозин 5 mg веднъж дневно, дозата може да се увеличи до 15 mg веднъж дневно, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол.

Когато ертуглифлозин се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секреттагог, може да се наложи по-ниска доза инсулин или инсулинов секреттагог, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

При пациенти с обемно изчерпване се препоръчва коригиране на това състояние преди започване на лечение с ертуглифлозин (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме веднага щом пациентът си спомни. Пациентите не трябва да приемат две дози Steglatro в един и същи ден.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Препоръчва се оценка на бъбречната функция преди започване на лечение със Steglatro и периодически след това (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва започване на лечение с този лекарствен продукт при пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по-малко от 45 ml/min/1,73 m² или креатининов клирънс (CrCl) по-малко от 45 ml/min (вж. точка 4.4).

Лечението със Steglatro трябва да се започне с доза 5 mg и да се титрира до 15 mg при необходимост от подобряване на гликемичния контрол при пациенти с eGFR \geq 45 до < 60 ml/min/1,73 m².

Тъй като ефикасността на ертуглифлозин по отношение на гликемичния контрол е понижена при пациентите с умерено бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациентите с тежко бъбречно увреждане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихипергликемични средства (вж. точка 4.4).

Лечението със Steglatro трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно по-малко от 30 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно по-малко от 30 ml/min.

Steglatro не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане, с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) или при пациенти на диализа, тъй като няма клинични данни, които подкрепят ефективността при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата ертуглифлозин при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Ертуглифлозин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се препоръчва адаптиране на дозата ертуглифлозин въз основа на възрастта. Трябва да се вземат под внимание бъбречната функция и рискът от обемно изчерпване (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ертуглифлозин при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Steglatro трябва да се приема перорално веднъж дневно сутрин, със или без храна. В случай на затруднено преглъщане, таблетката може да бъде счупена или разтрошена, тъй като тя е лекарствена форма с незабавно освобождаване.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Steglatro не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1. Това може да увеличи риска от диабетна кетоацидоза (ДКА) при тези пациенти.

Хипотония/Обемно изчерпване

Ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза, която може да доведе до намаляване на вътресъдовия обем. Затова може да се появи симптоматична хипотония след започване на лечение със Steglatro (вж. точка 4.8), особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (eGFR по-малко от 60 ml/min/1,73 m² или CrCl по-малко от 60 ml/min), пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), пациенти на лечение с диуретици или пациенти на антихипертензивно лечение с анамнеза за хипотония. Преди започване на лечение със Steglatro, състоянието на вътресъдовия обем трябва да се оцени и коригира, ако има показание за това. Наблюдавайте пациентите за тези признаци и симптоми след започване на терапията.

Поради механизма на действие, ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза и повишава серумния креатинин, а намалява eGFR. Увеличаването на серумния креатинин и намаляването на eGFR са по-големи при пациенти с умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

В случай на заболявания, които могат да доведат до загуба на течност (напр. стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно проследяване на вътресъдовия обем (напр. медицински преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни изследвания, включително хематокрит) и електролитите при пациенти, приемащи ертуглифлозин. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението с ертуглифлозин, докато загубата на течност не бъде коригирана.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на ДКА, включително животозастрашаващи и случаи с летален изход, са съобщавани в клинични изпитвания и постмаркетингови проучвания при пациенти, лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2), включително ертуглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на кръвната захар, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се появи при по-високи дози ертуглифлозин.

Рискът от ДКА трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, болка в корема, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. Ако се появят тези симптоми, пациентите трябва незабавно да бъдат оценени за кетоацидоза, независимо от нивото на кръвната захар.

При пациенти, за които се подозира или диагностицира ДКА, лечението с ертуглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с ертуглифлозин може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с ертуглифлозин, трябва да се вземат предвид факторите от анамнезата на пациента, които могат да са предразполагащи за кетоацидоза.

Пациентите, които могат да са с по-висок риск от ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък C-пептид или латентен аутоимунен диабет при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със заболявания, които водят до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти, при които се намаляват дозите инсулин и пациенти с повишени нужди от инсулин поради остро заболяване, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, SGLT2 инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва възобновяване на лечението със SGLT2 инхибитор при пациенти с анамнеза за ДКА, появила се по време на лечение със SGLT2 инхибитор, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на ертуглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и ертуглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се развива често при пациенти с диабет тип 1, които са на лечение със SGLT2 инхибитори.

Ампутации на долен крайник

В дългосрочно проучване за оценка на сърдечносъдови резултати VERTIS CV (оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин по отношение на сърдечносъдовата система, eValuation of ERtugliflozin effIcacy and Safety, CardioVascular, VERTIS CV), проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване, нетравматични ампутации на долните крайници (предимно на пръст) са съобщавани с честота 2 % (0,57 участници със събитие на 100 пациентогодини), 2,1 % (0,60 участници със събитие на 100 пациентогодини) и 1,6 % (0,47 участници със събитие на 100 пациентогодини) при групите на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Честотата на ампутация на долните крайници е 0,75 и 0,96 спрямо 0,74 събития на 100 пациентогодини съответно за ертуглифлозин 5 mg и ертуглифлозин 15 mg спрямо плацебо. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при дългосрочни клинични проучвания с SGLT2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите с диабет да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Бъбречно увреждане

Ефикасността на ертуглифлозин във връзка с гликемичния контрол зависи от бъбречната функция, като гликемичната ефикасност е намалена при пациенти с умерено бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Лечение със Steglatro не трябва да се започва при пациенти с eGFR под 45 ml/min/1,73 m² или CrCl под 45 ml/min. Лечението със Steglatro трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно под 30 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно под 30 ml/min, поради намаляване на ефикасността.

Препоръчва се проследяване на бъбречната функция както следва:

- Преди започване на лечението с ертуглифлозин и периодично по време на лечението (вж. точка 4.2).
- По-често при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m² или CrCl под 60 ml/min.

Хипогликемия със съпътстваща употреба на инсулин и инсулинови секретагози

Ертуглифлозин може да повиши риска от хипогликемия, когато се използва в комбинация с инсулин и/или с инсулинов секретагог, за които е известно, че предизвикват хипогликемия (вж. точка 4.8). Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с ертуглифлозин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални микотични инфекции

Ертуглифлозин увеличава риска от генитални микотични инфекции. В изпитвания със SGLT2 инхибитори, пациентите с анамнеза за генитални микотични инфекции и необрязани мъже са по-склонни да развият генитални микотични инфекции (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин.

Инфекции на пикочните пътища

Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск от инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли временно спиране на лечението с ертуглифлозин, когато се лекува пиелонефрит или уросепсис.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Фурние)

Съобщени са постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурние) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и антибиотично лечение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат комбинация от симптоми на болка, чувствителност, еритема или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Фурние, Steglatro трябва да се преустанови и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Пациенти в старческа възраст

Възможно е пациентите в старческа възраст да имат повишен риск от обемно изчерпване и бъбречно увреждане. Пациентите на възраст 65 и повече години, лекувани с ертуглифлозин, имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване, в сравнение с по-млади пациенти. В дългосрочно проучване за оценка на сърдечносъдови резултати VERTIS CV, безопасността и ефикасността са сходни при пациенти на възраст 65 и повече години в сравнение с пациенти под 65 години (вж. точки 4.2 и 4.8).

Сърдечна недостатъчност

Липсва опит от клинични проучвания с ертуглифлозин при клас IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA).

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма му на действие, пациентите, приемащи Steglatro, ще имат положителен резултат от тест за глюкоза в урината си. Трябва да се използват алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Взаимодействие с 1,5 анхидроглюцитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерванията на 1,5-AG не са надеждни при оценяване на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Трябва да се използват алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Лактоза

Steglatro съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ертуглифлозин може да усилва диуретичния ефект на диуретиците и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулин и инсулиновите секретагози, като сулфониурейни производни, причиняват хипогликемия. Ертуглифлозин може да повиши риска от хипогликемия, когато се използва в комбинация с инсулин и/или с инсулинов секретагог. Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с ертуглифлозин (вж. точки 4.2, 4.4, и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ертуглифлозин

Метаболизмът чрез UGT1A9 и UGT2B7 е основният механизъм за почистване на ертуглифлозин.

Проучванията за взаимодействия, проведени при здрави участници с помощта на единична доза, предполагат, че фармакокинетиката на ертуглифлозин не се променя от ситаглиптин, метформин, глимепирид или симвастатин.

Многократното приложение на дози рифампицин (индуктор на уридин 5' дифосфоглюкуронозилтрансферазата [UGT] и цитохром P450 [CYP]) понижава площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на ертуглифлозин съответно с 39 % и 15 %. Това понижаване на експозицията не се счита за клинично значимо и поради това не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква клинично значим ефект с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

Въздействието на инхибиторите на UGT върху фармакокинетиката на ертуглифлозин не е клинично проучено, обаче потенциалното увеличение на експозицията на ертуглифлозин, дължащо се на инхибиране на UGT не се счита за клинично значимо.

Ефекти на ертуглифлозин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти
Проучвания за взаимодействия, проведени при здрави доброволци, предполагат, че ертуглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин, метформин и глимепирид.

Едновременното приложение на симвастатин с ертуглифлозин води до 24 % и 19 % повишение на AUC и C_{max} на симвастатин и съответно 30 % и 16 % повишение на AUC и C_{max} на симвастатиновата киселина. Не е известен механизмът на малките повишения на симвастатин и симвастатинова киселина, като причината не е инхибиране на полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP) от ертуглифлозин. Тези повишения не се считат за клинично значими.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на ертуглифлозин при бременни жени. Въз основа на резултатите от проучвания при животни, ертуглифлозин може да повлияе на бъбречното развитие и съзряването (вж. точка 5.3). Затова Steglatro не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Липсва информация относно наличието на ертуглифлозин в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху производството на мляко. Ертуглифлозин присъства в млякото на плъхове в период на лактация и оказва влияние при потомството на плъхове в период на лактация. Наблюдавани са фармакологично медиирани ефекти при млади плъхове (вж. точка 5.3). Тъй като съзряването на бъбреците при хора се случва *in utero* и през първите 2 години от живота, когато може да се появи експозиция от кърмене, не може да се изключи риск за новородени/кърмачета. Steglatro не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на ертуглифлозин върху фертилитета при хора не е проучен. При проучвания с животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ертуглифлозин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато Steglatro се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретагог, и за повишения риск от нежелани реакции, свързани с обемното изчерпване, като например постурално вертиго (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността и поносимостта на ертуглифлозин са оценени в 7 проучвания с плацебо или контролирани със сравнителен лекарствен продукт при общо 3 409 пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с ертуглифлозин 5 mg или 15 mg. В допълнение, безопасността и поносимостта на ертуглифлозин при пациенти с диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване са оценени във VERTIS CV (вж. точка 5.1) при общо

5 493 пациенти, лекувани с ертуглифлозин 5 mg или 15 mg и средна продължителност на експозицията от 2,9 години.

Сбор от плацебо-контролирани изпитвания, оценяващи Steglatro 5 mg и 15 mg

Първичната оценка на безопасността е извършена при сбора от три 26-седмични плацебо-контролирани изпитвания. Ертуглифлозин е използван като монотерапия в едно изпитване и като допълваща терапия в две изпитвания (вж. точка 5.1). Тези данни отразяват експозицията на 1 029 пациенти на ертуглифлозин със средна продължителност на експозицията приблизително 25 седмици. Пациентите получават ертуглифлозин 5 mg (N = 519), ертуглифлозин 15 mg (N = 510) или плацебо (N = 515) веднъж дневно.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничната програма са инфекции на пикочните пътища, вулвовагинална микотична инфекция и други генитални микотични инфекции при жените. Сериозна ДКА възниква рядко (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани според честотата и системно-органичния клас (СОК). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота се дефинират съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клинични изпитвания с плацебо и контролирани със сравнителен лекарствен продукт, и постмаркетингов опит

Системо-органичен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции на пикочните пътища [†] Вулвовагинална микотична инфекция и други генитални микотични инфекции при жени ^{*,†}
Чести	Кандидозен баланит и други генитални микотични инфекции при мъже ^{*,†}
С неизвестна честота	Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Фурние) [*]
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия ^{*,†}
Редки	ДКА ^{*,†}
Съдови нарушения	
Чести	Обемно изчерпване ^{*,†}

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Повишено уриниране [‡]
Нечести	Дизурия, Повишен креатинин в кръвта/Понижена скорост на гломерулна филтрация [†]
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Чести	Вулвовагинален пруритус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Жажда [§]
Изследвания	
Чести	Променени серумни липиди [¶] , Повишен хемоглобин ^{**} , Повишен уреен азот в кръвта (blood urea nitrogen, BUN) ^{¶¶}

* Вижте точка 4.4.

† За допълнителна информация вижте подточките по-долу.

‡ Включва: полакиурия, болезнена нужда за уриниране, полиурия, повишено количество отделена урина и никтурия.

§ Включва: жажда и полидипсия.

¶ Средните процентни промени в сравнение с изходното ниво за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg спрямо плацебо са съответно за холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL-C) 5,8 % и 8,4 % спрямо 3,2 %; за общ холестерол 2,8 % и 5,7 % спрямо 1,1 %; а за холестерол в липопротеини с висока плътност (HDL-C) 6,2 % и 7,6 % спрямо 1,9 %. Средните процентни промени в сравнение с изходното ниво за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg спрямо плацебо съответно за триглицериди са -3,9 % и -1,7 % спрямо 4,5 %.

** Процентът участници, имащи поне 1 повишение в хемоглобина > 2,0 g/dl, е по-висок в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (съответно 4,7 % и 4,1 %) в сравнение с групата на плацебо (0,6 %).

¶¶ Процентът участници, с наличие на повишение на уреиния азот в кръвта (BUN) стойности ≥ 50 % и стойност > горната граница на нормата (ГГН), е числено по-висок в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (съответно 7,9 % и 9,8 %) спрямо плацебо групата (5,1 %).

Описание на избрани нежелани реакции

Обемно изчерпване

Ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза, която може да доведе до намаляване на вътресъдовия обем и нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване. В сбора от плацебо-контролирани проучвания, честотата на нежеланите събития, свързани с обемно изчерпване (дехидратация, постурално вертиго, пресинкоп, синкоп, хипотония и ортостатична хипотония), е ниска (< 2 %) и не се различава значително между групите на ертуглифлозин и плацебо. При анализите на подгрупи в по-големия сбор от проучвания фаза 3, участници с eGFR < 60 ml/min/1,73 m², участници на възраст ≥ 65 години и участници, приемащи диуретици имат по-висока честота на обемно изчерпване в групите на ертуглифлозин в сравнение с групата на сравнителния продукт (вж. точки 4.2 и 4.4). При участници с eGFR < 60 ml/min/1,73 m², честотата е 5,1 %, 2,6 % и 0,5 % за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и групата на сравнителния продукт, а за участници с eGFR 45 до < 60 ml/min/1,73 m², честотата е съответно 6,4 %, 3,7 % и 0 %.

Хипогликемия

В сбора от плацебо-контролирани проучвания, честотата на документирана хипогликемия е повишена при ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (5% и 4,5 %) в сравнение с плацебо (2,9 %). При тази популация, честотата на тежка хипогликемия е 0,4 % във всяка група. Когато ертуглифлозин се използва като монотерапия, честотата на случаите на хипогликемия в двете

групи на ертуглифлозин е 2,6% и 0,7% в групата на плацебо. Когато се използва като допълнение към метформин, честотата на случаи на хипогликемия е 7,2% в групата на ертуглифлозин 5 mg, 7,8% в групата на ертуглифлозин 15 mg и 4,3% в групата на плацебо.

Когато ертуглифлозин се добавя към метформин и се сравнява със сулфониурейно производно, честотата на хипогликемия е по-висока за сулфониурейното производно (27 %) в сравнение с ертуглифлозин (5,6 % и 8,2 % за ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg).

В подпроучвания на VERTIS CV, когато ертуглифлозин е добавен към инсулин със или без метформин, честотата на документирана хипогликемия е 39,4 %, 38,9 % и 37,5 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Когато ертуглифлозин е добавен към сулфониурейно производно, честотата на хипогликемия е 7,3 %, 9,3 % и 4,2 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Когато ертуглифлозин е добавен към метформин и сулфониурейно производно, честотата на хипогликемия е 20 %, 26,5 % и 14,5 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, приемащи инсулини, сулфониурейно производно или меглитиниди като основен лекарствен продукт, документираната хипогликемия е 36 %, 27 % и 36 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Диабетна кетоацидоза

Във VERTIS CV е установена кетоацидоза при 19 (0,3 %) пациенти, лекувани с ертуглифлозин и при 2 (0,1 %) пациенти на плацебо. При 7 други клинични изпитвания фаза 3 в програмата за разработка на ертуглифлозин е установена кетоацидоза при 3 (0,1 %) пациенти, лекувани с ертуглифлозин, и 0 (0 %) от пациентите, лекувани със сравнителен лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

Повишено ниво на креатинин в кръвта/Понижена скорост на гломерулна филтрация и свързани с бъбреците събития

Първоначалното повишаване на средния креатинин и понижаването на средната eGFR при пациенти, лекувани с ертуглифлозин, като цяло са преходни по време на продължително лечение. Пациентите с умерено бъбречно увреждане на изходно ниво имат по-големи средни промени, които не се връщат на изходното ниво на седмица 26; тези промени се връщат обратно след прекратяване на лечението.

Във VERTIS CV, лечението с ертуглифлозин се свързва с първоначално понижаване на средната eGFR (на седмица 6, -2,7, -3,8 и -0,4 ml/min/1,73 m² съответно в групите на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо) последвано от връщане към изходното ниво. Дългосрочното непрекъснато лечение с ертуглифлозин се свързва с по-бавно понижаване на eGFR в сравнение с плацебо (до седмица 260).

Във VERTIS CV, честотата на нежелани реакции, свързани с бъбреците (напр. остро бъбречно увреждане, бъбречно увреждане, остра преренална недостатъчност) е 4,2 %, 4,3 % и 4,7 % при пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо в цялата популация и 9,7 %, 10 % и 10,2 % при пациенти, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо при пациенти с eGFR от 30 до по-малко от 60 ml/min/1,73 m².

Генитални микотични инфекции

В сбора от три плацебо-контролирани клинични изпитвания се наблюдават генитални микотични инфекции при жени (напр. генитална кандидоза, генитална гъбична инфекция, вагинална инфекция, вулвит, вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална микотична инфекция, вулвовагинит) при 9,1 %, 12 % и 3 % от жените, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции при жените се случва при 0,6 % и 0 % от пациентите, лекувани с ертуглифлозин и съответно плацебо (вж. точка 4.4).

В същия сбор се появяват генитални микотични инфекции при мъже (напр. кандидозен баланит, баланопостит, генитална инфекция, генитална гъбична инфекция) при 3,7 %, 4,2 %, и 0,4 % от мъжете, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Генитални микотични инфекции при мъжете се появяват по-често при необрязани мъже. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции при мъжете се случва при 0,2 % и 0 % от пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин и плацебо. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Във VERTIS CV, инфекции на пикочните пътища се появяват при 12,2 %, 12 % и 10,2 % от пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Честотата на сериозните инфекции на пикочните пътища е 0,9 %, 0,4 %, и 0,8 % съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо.

Сред 7 други клинични изпитвания фаза 3 в програмата за разработка на ертуглифлозин, честотата на инфекциите на пикочните пътища е 4 % и 4,1 % за групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg и 3,9 % за плацебо. Повечето от случаите са в лека или умерена степен и не се съобщава за сериозни случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ертуглифлозин не показва токсичност при здрави участници при единични перорални дози до 300 mg и многократни дози до 100 mg дневно в продължение на 2 седмици. Не са установени потенциални остри симптоми и признаци на предозиране.

В случай на предозиране, прилагайте обичайните поддържащи мерки (напр. отстраняване на неабсорбираното количество от стомашно-чревния тракт, назначаване на клинично наблюдение и започване на поддържащо лечение), в зависимост от клиничното състояние на пациента. Отстраняването на ертуглифлозин чрез хемодиализа не е проучено.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2), АТС код: A10BK04.

Механизъм на действие

SGLT2 е преобладаващият транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкозата от гломерулния филтрат обратно в кръвообращението. Ертуглифлозин е мощен, селективен и обратим SGLT2 инхибитор. Чрез инхибиране на SGLT2, ертуглифлозин намалява бъбречната реабсорбция на филтрирана глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкоза и по този начин повишава екскрецията на глюкозата в урината.

Фармакодинамични ефекти

Екскреция на глюкозата в урината и обем на урината

Дозозависимо увеличение на количеството глюкоза, екскретирано в урината, се наблюдава при здрави участници и при пациенти със захарен диабет тип 2 след еднократно и многократно прилагане на ертуглифлозин. Моделът доза-отговор показва, че ертуглифлозин 5 mg и 15 mg водят до почти максимална екскреция на глюкоза в урината (urinary glucose excretion, UGE) при пациенти със захарен диабет тип 2, като представляват съответно 87 % и 96 % от максималното инхибиране.

Клинична ефикасност и безопасност

Както подобряването на гликемичния контрол, така и понижаването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност са неразделна част от лечението на захарен диабет тип 2.

Ертуглифлозин е проучван като монотерапия и в комбинация с метформин, ситаглиптин, сулфонилурейно производно, инсулин (със или без метформин), метформин плюс ситаглиптин, метформин плюс сулфонилурейно производно и сравняван със сулфонилурейно производно (глимепирид). Ертуглифлозин също така е проучван при пациенти със захарен диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане.

Гликемичната ефикасност и безопасност на ертуглифлозин са проучени в 7 многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, контролирани с плацебо или със сравнителен лекарствен продукт клинични проучвания фаза 3, включващи 4 863 пациенти с диабет тип 2, включително проучване на 468 пациенти с умерено бъбречно увреждане. Разпределението по раса е 76,8 % от бялата раса, 13,3 % от азиатски произход, 5,0 % чернокожи и 4,8 % други.

Латиноамериканците обхващат 24,2 % от популацията. Средната възраст на пациентите е 57,8 години (диапазон от 21 до 87 години), като 25,8 % от пациентите са на възраст \geq 65 години и 4,5 % са \geq 75 години.

В допълнение е проведено проучване (VERTIS CV) за оценка на сърдечносъдови резултати. 8 246 пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично заболяване са включени в проучването VERTIS CV, включително 1 776 пациенти с умерено бъбречно увреждане. VERTIS CV също така включва подпроучвания за оценка на гликемичната ефикасност и безопасност на ертуглифлозин, добавен към други лечения за понижаване на кръвната захар.

Гликемичен контрол

Монотерапия

Общо 461 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с диета и упражнения, участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин като монотерапия. Тези пациенти, при които няма основна терапия с антихипергликемично средство, са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо, приложени веднъж дневно (вж. таблица 2).

Таблица 2: Резултати на седмица 26 от плацебо-контролирано проучване на монотерапия с ертуглифлозин*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Изходно ниво (средно)	8,2	8,4	8,1
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,8	-1,0	0,2
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95% ДИ)	-1,0 [‡] (-1,2, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4, -0,9)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Телесно тегло (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Изходно ниво (средно)	94,0	90,6	94,2
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95% ДИ)	-1,8 [‡] (-2,6, -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0, -1,3)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности по метода на най-малките квадрати коригирани спрямо време, предхождащо антихипергликемичен лекарствен продукт, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

‡ p < 0,001 в сравнение с плацебо.

§ p < 0,001 в сравнение с плацебо (въз основа на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин

Общо 621 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с монотерапия с метформин ($\geq 1\ 500$ mg/ден) участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в комбинация с метформин. Пациентите са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо, прилагани веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин (вж. таблица 3).

Таблица 3: Резултати на седмица 26 от плацебо-контролирано проучване за ертуглифлозин, използван в комбинация с метформин *

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Изходно ниво (средно)	8,1	8,1	8,2
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95% ДИ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Телесно тегло (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Изходно ниво (средно)	84,9	85,3	84,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95% ДИ)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности по метода на най-малките квадрати (Least squares – LS) са коригирани спрямо време, предхождащо антихипергликемичен лекарствен продукт, eGFR на изходното ниво, рандомизирана група с менопаузален статус и влияние на времето според лечението.

‡ p ≤ 0,001 в сравнение с плацебо.

§ p < 0,001 в сравнение с плацебо (въз основа на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Проучване, контролирано с активното вещество ертуглифлозин спрямо глимепирид като допълваща терапия в комбинация с метформин

Общо 1 326 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с монотерапия с метформин, участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 52-седмично проучване, контролирано със сравнителен лекарствен продукт за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в комбинация с метформин. Тези пациенти, които получават монотерапия с метформин (≥ 1 500 mg/ден), са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или глимепирид, прилаган веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин. Лечението с глимепирид започва с доза 1 mg/ден и се титрира до максимална доза 6 или 8 mg/ден (в зависимост от максималната одобрена доза във всяка държава) или до максимална поносима доза, или дозата се понижава за избягване или овладяване на хипогликемия. Средната дневна доза глимепирид е 3,0 mg (вж. таблица 4).

Таблица 4: Резултати на седмица 52 от проучване, контролирано с активно вещество, сравняващо ертуглифлозин с глимепирид като допълваща терапия при пациенти с недостатъчен контрол при лечение с метформин*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Глимепирид
НbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Изходно ниво (средно)	7,8	7,8	7,8
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Разлика спрямо глимепирид (средни LS [†] , 95% ДИ)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Телесно тегло (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Изходно ниво (средно)	87,9	85,6	86,8
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Разлика спрямо глимепирид (средни LS [†] , 95% ДИ)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, предшестващо антихипергликемичен лекарствен продукт, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

‡ Не по-малка ефикасност се обявява, когато горната граница на двустранния 95 % доверителен интервал (ДИ) за средната разлика е по-малка от 0,3 %.

§ p < 0,001 в сравнение с глимепирид.

Факториално проучване с ертуглифлозин и ситаглиптин като допълваща терапия в комбинация с метформин

Общо 1 233 пациенти с диабет тип 2 участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово 26-седмично проучване, контролирано с активно вещество за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин 5 mg или 15 mg в комбинация със ситаглиптин 100 mg в сравнение с отделните компоненти. Пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с монотерапия с метформин ($\geq 1\ 500$ mg/ден), са рандомизирани на едно от петте рамена на активно лечение: ертуглифлозин 5 mg или 15 mg, ситаглиптин 100 mg, или ситаглиптин 100 mg в комбинация с 5 mg или 15 mg ертуглифлозин, приложен веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин (вж. таблица 5).

Таблица 5: Резултати на седмица 26 от факториално проучване с ертуглифлозин и ситаглиптин като допълваща терапия в комбинация с метформин, в сравнение с отделните компоненти самостоятелно*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Ситаглиптин 100 mg	Ертуглифлозин 5 mg + Ситаглиптин 100 mg	Ертуглифлозин 15 mg + Ситаглиптин 100 mg
НbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Изходно ниво (средно)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Разлика спрямо					
Ситаглиптин				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Ертуглифлозин 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Ертуглифлозин 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
(средни LS [†] , 95% ДИ)					
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Телесно тегло (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Изходно ниво (средно)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Разлика спрямо ситаглиптин (средни LS [†] , 95% ДИ)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] p < 0,001 в сравнение с контролната група.

[§] p < 0,001 в сравнение със съответната доза ертуглифлозин или ситаглиптин (на базата на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин и ситаглиптин

Общо 463 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с метформин ($\geq 1\ 500$ mg/ден) и ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин. Пациентите са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо, прилагани веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин и ситаглиптин (вж. таблица 6).

Таблица 6: Резултати на седмица 26 от проучване на допълваща терапия с ертуглифлозин в комбинация с метформин и ситаглиптин*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Изходно ниво (средно)	8,1	8,0	8,0
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95% ДИ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Телесно тегло (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Изходно ниво (средно)	87,6	86,6	86,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95% ДИ)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, предшестващо антихипергликемичен лекарствен продукт, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] p < 0,001 в сравнение с плацебо.

[§] p < 0,001 в сравнение с плацебо (на базата на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Комбинирана терапия на ертуглифлозин и ситаглиптин

Общо 291 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с диета и упражнения, участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в комбинация със ситаглиптин. Тези пациенти, които не са получавали никаква основна терапия с антихипергликемично средство, са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg или ертуглифлозин 15 mg в комбинация със ситаглиптин (100 mg), или плацебо, веднъж дневно (вж. таблица 7).

Таблица 7: Резултати на седмица 26 от проучване на комбинирана терапия на ертуглифлозин със ситаглиптин*

	Ертуглифлозин 5 mg + Ситаглиптин	Ертуглифлозин 15 mg + Ситаглиптин	Плацебо
НbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Изходно ниво (средно)	8,9	9,0	9,0
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS†)	-1,6	-1,7	-0,4
Разлика спрямо плацебо (средни LS† и 95% ДИ)	-1,2‡ (-1,5, -0,8)	-1,2‡ (-1,6, -0,9)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c <7%	35 (35,7)§	30 (31,3)§	8 (8,3)
Телесно тегло (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Изходно ниво (средно)	90,8	91,3	95,0
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS†)	-2,9	-3,0	-0,9
Разлика спрямо плацебо (средни LS†, 95% ДИ)	-2,0‡ (-3,0, -1,0)	-2,1‡ (-3,1, -1,1)	

* N включва всички пациенти, които са приели поне една доза от проучваното лекарство и са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време и влияние на времето според лечението.

‡ p < 0,001 в сравнение с плацебо.

§ p < 0,001 в сравнение с плацебо (на базата на коригирани сравнения на коефициенти на вероятност от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с инсулин (със или без метформин)
 В 18-седмично, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано, подпроучване на VERTIS CV за гликемичната ефикасност, общо 1 065 пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване с недостатъчен гликемичен контрол (хемоглобин А1с [HbA1c] между 7 % и 10,5 %) на основно лечение с инсулин ≥ 20 единици/ден (59 % пациенти са получавали също метформин $\geq 1 500$ mg/ден) са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо веднъж дневно (вж. таблица 8).

Таблица 8: Резултати на седмица 18 от проучване с ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с инсулин (със или без метформин) при пациенти със захарен диабет тип 2*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Изходно ниво (средно)	8,4	8,4	8,4
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] и 95 % ДИ)	-0,6 [‡] (-0,7, -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8, -0,5)	
Пациенти [N (%)] с HbA1c <7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Телесно тегло (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Изходно ниво (средно)	93,8	92,1	93,3
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-1,6 [‡] (-2,1, -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4, -1,4)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, група на инсулин, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] p < 0,001 в сравнение с плацебо.

[§] p < 0,001 в сравнение с плацебо (на базата на коригирани сравнения на коефициенти на вероятност от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин и сулфониурейно производно

В 18-седмично, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано, подпроучване на VERTIS CV за гликемичната ефикасност, общо 330 пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване с недостатъчен гликемичен контрол (HbA1c между 7 % и 10,5 %) на основно лечение с метформин $\geq 1 500$ mg/ден и сулфониурейно производно са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо веднъж дневно (вж. таблица 9).

Таблица 9: Резултати на седмица 18 от проучване с ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин и сулфонилурейно производно при пациенти със захарен диабет тип 2*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Изходно ниво (средно)	8,4	8,3	8,3
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] и 95 % ДИ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0, -0,5)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c <7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Телесно тегло (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Изходно ниво (средно)	92,1	92,9	90,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-1,6 [‡] (-2,3, -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6, -1,2)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

‡ p < 0,001 в сравнение с плацебо.

§ p < 0,001 в сравнение с плацебо (на базата на коригирани сравнения на коефициенти на вероятност от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Умерено бъбречно увреждане

26-седмично плацебо-контролирано проучване

Ефикасността на ертуглифлозин също е оценена отделно в специално проучване при пациенти с диабет с умерено бъбречно увреждане (468 пациенти с eGFR \geq 30 до < 60 ml/min/1,73 m²).

Промените по метода на най-малките квадрати (least square, LS) на средните (95% ДИ) спрямо изходно ниво на НbA1c са -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) и -0,41 (-0,56; -0,27) съответно в групите на плацебо, ертуглифлозин 5 mg и ертуглифлозин 15 mg. Пониженията на НbA1c в рамената на ертуглифлозин не се различават значително от плацебо. Предварително определеният анализ на гликемична ефикасност дава отклонения поради употребата на непозволен съпътстващ антихипергликемичен лекарствен продукт. В последващ анализ, изключващ тези участници, които са били на непозволен лекарствен продукт, ертуглифлозин 5 mg и 15 mg се свързва с плацебо-коригирано понижение на НbA1c от -0,14 (-0,36; 0,08) и -0,33 (-0,55; -0,11).

18-седмично плацебо-контролирано проучване

В проучването VERTIS CV, 1 776 пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване, имат умерено бъбречно увреждане (eGFR \geq 30 до < 60 ml/min/1,73 m²). Сред тях 1 319 пациенти имат eGFR \geq 45 до < 60 ml/min/1,73 m², включително 879 пациенти са изложени на ертуглифлозин (вж. таблица 10), и 457 пациенти имат eGFR \geq 30 до < 45 ml/min/1,73 m², включително 299 пациенти са изложени на ертуглифлозин.

Таблица 10: Резултати на седмица 18 от проучване с ертуглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2 и сърдечносъдово заболяване с eGFR ≥ 45 до < 60 ml/min/1,73 m² на изходно ниво*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Изходно ниво (средно)	8,2	8,2	8,2
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] и 95 % ДИ)	-0,3 [‡] (-0,4, -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4, -0,2)	
Телесно тегло (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Изходно ниво (средно)	92,1	92,5	92,3
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-1,3 [‡] (-1,7, -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8, -1,0)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] p < 0,001 в сравнение с плацебо.

При пациенти с eGFR ≥ 30 до < 45 ml/min/1,73 m², понижението на НbA1c на изходно ниво до седмица 18 се различава значително между групата на плацебо и ертуглифлозин 5 mg, но не се различава значително между групата на плацебо и ертуглифлозин 15 mg.

Плазмена глюкоза на гладно (Fasting plasma glucose, FPG)

В три плацебо-контролирани проучвания, ертуглифлозин води до статистически значимо понижение на плазмена глюкоза на гладно (FPG). За ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg, плацебо-коригираното понижение на FPG е 1,92 и 2,44 mmol/l като монотерапия, 1,48 и 2,12 mmol/l като допълнение към метформин и 1,40 и 1,74 mmol/l като допълнение към метформин и ситаглиптин.

Комбинацията от ертуглифлозин и ситаглиптин води до значително по-големи понижения на FPG в сравнение със ситаглиптин или ертуглифлозин самостоятелно или плацебо. Комбинацията от ертуглифлозин с дози 5 mg или 15 mg и ситаглиптин води до постепенно понижение на FPG от 0,46 до 0,65 mmol/l в сравнение с ертуглифлозин самостоятелно или 1,02 до 1,28 mmol/l в сравнение със ситаглиптин самостоятелно. Плацебо-коригираните понижения на ертуглифлозин 5 mg или 15 mg в комбинация със ситаглиптин са 2,16 и 2,56 mmol/l.

Ефикасност при пациенти със стойност на НbA1c на изходното ниво ≥ 8 %

В проучване на монотерапия, проведено на фона на диета и упражнения при пациенти с НbA1c на изходното ниво от 7-10,5%, подгрупата пациенти в проучването с НbA1c на изходното ниво ≥ 8 % имат плацебо-коригирано понижение на НbA1c съответно 1,11% и 1,52% с ертуглифлозин 5 mg или 15 mg.

В проучването на ертуглифлозин в комбинация с метформин при пациенти с НbA1c на изходното ниво от 7-10,5 %, плацебо-коригираното понижение на НbA1c за подгрупата пациенти в проучването с НbA1c на изходното ниво ≥ 9 % е 1,31 % и 1,43 % с ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg.

В проучването на пациенти, недостатъчно контролирани с метформин с НbA1c на изходното ниво от 7,5-11 %, в подгрупата пациенти с НbA1c на изходното ниво ≥ 10 %, комбинацията от ертуглифлозин 5 mg или 15 mg със ситаглиптин води до понижения на НbA1c от 2,35 % и 2,66 %, в сравнение с 2,10 %, 1,30 % и 1,82 % за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и съответно ситаглиптин самостоятелно.

Глюкоза след хранене

При проучване на монотерапия, ертуглифлозин с дози 5 mg и 15 mg води до статистически значими плацебо-коригирани понижения на глюкозата 2 часа след хранене (post-prandial glucose, PPG) от 3,83 и 3,74 mmol/l.

Кръвно налягане

В три 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, ертуглифлозин понижава систолното кръвно налягане (СКН). Статистически значимите плацебо-коригирани понижения на СКН варират от 2,9 mmHg до 3,7 mmHg и съответно от 1,7 mmHg до 4,5 mmHg за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg.

В 52-седмично проучване, контролирано с активно вещество, спрямо глимепирид, пониженията от изходното ниво на СКН са 2,2 mmHg и 3,8 mmHg за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg съответно, докато участници, лекувани с глимепирид, имат повишение в СКН от изходното ниво с 1,0 mmHg.

Анализ на подгрупите

При пациенти с диабет тип 2, лекувани с ертуглифлозин, се наблюдават клинично значими понижения на HbA1c в подгрупите, определени по възраст, пол, раса, етническа принадлежност, географски регион, индекс на телесната маса (ИТМ) на изходното ниво, HbA1c на изходното ниво и продължителност на захарен диабет тип 2.

Сърдечносъдови резултати

Ефектът на ертуглифлозин върху сърдечносъдовия риск при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване е оценен в проучването VERTIS CV, многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, свързано със събития изпитване. Проучването сравнява риска от получаване на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE) между ертуглифлозин и плацебо, когато те са добавени и използвани едновременно със стандартни терапии за лечение на диабет и атеросклеротично сърдечносъдово заболяване.

Общо 8 246 пациенти са рандомизирани (плацебо N=2 747, ертуглифлозин 5 mg N=2 752, ертуглифлозин 15 mg N=2 747) и проследени с медиана от 3 години. Средната възраст е 64 години и приблизително 70 % са мъже.

Всички пациенти в проучването са с недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2 на изходно ниво (HbA1c по-голям или равен на 7 %). Средната продължителност на захарния диабет тип 2 е 13 години, средната стойност на HbA1c на изходно ниво е 8,2 % и средната eGFR е 76 ml/min/1,73 m². Пациентите са лекувани с един (32 %) или повече (67 %) антидиабетни лекарствени продукти, включително метформин (76 %), инсулин (47 %), сулфониурейни производни (41 %), дипептидил пептидаза -4 (DPP-4) инхибитори (11 %) и глюкагон-подобен пептид -1 (GLP-1) рецепторни агонисти (3 %) на изходно ниво.

Почти всички пациенти (99 %) имат установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване на изходно ниво. Приблизително 24 % от пациентите имат анамнеза за сърдечна недостатъчност. Първичната крайна точка във VERTIS CV е времето до първата поява на MACE (сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт (МИ) или нефатален инсулт).

Ертуглифлозин показва не по-малка ефикасност спрямо плацебо по отношение на MACE (вж. таблица 11). Резултатите за отделните дози 5 mg и 15 mg съответстват на резултатите за групите с комбинирани дози.

При пациенти, лекувани с ертуглифлозин, честотата на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е по-ниска отколкото при пациенти на плацебо (вж. таблица 11 и фигура 1).

Таблица 11: Анализ на MACE и неговите компоненти, и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в проучването VERTIS CV*

Крайна точка [†]	Плацебо (N=2 747)		Ертуглифлозин (N=5 499)		Коефициент на риска спрямо плацебо (ДИ) [‡]
	N (%)	Честота на събитието (на 100 пациентогодини)	N (%)	Честота на събитието (на 100 пациентогодини)	
MACE (Сърдечносъдова (СС) смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85, 1,11)
Нефатален МИ	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86, 1,27)
Нефатален инсулт	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76, 1,32)
СС смърт	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77, 1,11)
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54, 0,90)

N=Брой на пациенти, ДИ=Доверителен интервал, СС=Сърдечносъдов, МИ=Миокарден инфаркт.

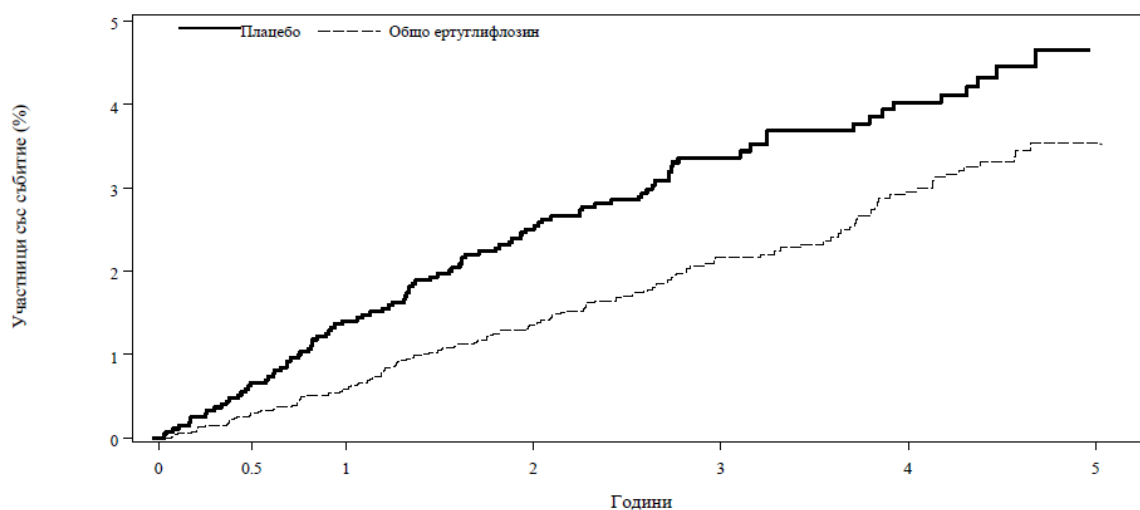
* Анализ на intent-to-treat групата.

[†] MACE е оценено при участници, които са приели поне една доза от проучваното лекарство и при участници, които са преустановили приема на проучваното лекарство преди края на проучването, събития, които се появяват повече от 365 дни след последната доза от проучваното лекарство са цензурирани. Други крайни точки са оценени чрез използване на всички рандомизирани участници и събития, които се появяват по всяко време след първата доза от проучваното лекарство до датата на последния контакт. Общият брой от първите събития е анализиран за всяка крайна точка.

[‡] За MACE е представен 95,6 % ДИ, а за други крайни точки е представен 95 % ДИ.

[#] Не е правена оценка за статистическа значимост тъй като това не е част от предварително определената процедура за последващо изследване.

Фигура 1: Време до първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност



Участници в риск							
Плацебо	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Общо ертуглифлозин	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ертуглифлозин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Въведение

Фармакокинетиката на ертуглифлозин е сходна при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. Средните плазмени AUC и C_{max} в стационарно състояние са съответно 398 ng hr/ml и 81 ng/ml, при лечение с 5 mg ертуглифлозин веднъж дневно и съответно 1 193 ng hr/ml и 268 ng/ml, при лечение с 15 mg ертуглифлозин веднъж дневно. Стационарно състояние се достига след 4 до 6 дни при прилагане на ертуглифлозин веднъж дневно. Ертуглифлозин не показва зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 10–40 % след многократно прилагане.

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза ертуглифлозин 5 mg и 15 mg, пиковите плазмени концентрации (медиана на времето до достигане на максимална плазмена концентрация [T_{max}]) на ертуглифлозин се достигат 1 час след приема на дозата на гладно. Плазмените C_{max} и AUC на ертуглифлозин се увеличават пропорционално на дозата след единични дози от 0,5 mg до 300 mg и след многократни дози от 1 mg до 100 mg. Абсолютната перорална бионаличност на ертуглифлозин след приложение на доза 15 mg е приблизително 100 %.

Приложението на ертуглифлозин с храни с високо съдържание на мазнини и калории понижава C_{max} на ертуглифлозин с 29 % и удължава T_{max} с 1 час, но не променя AUC в сравнение с прием на гладно. Наблюдаваният ефект на храната върху фармакокинетиката на ертуглифлозин не се счита за клинично значим и ертуглифлозин може да се прилага със или без храна. При клинични проучвания фаза 3, ертуглифлозин е прилаган независимо от храненето.

Ертуглифлозин е субстрат на транспортерите Р-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP).

Разпределение

Средният обем на разпределение на ертуглифлозин в стационарно състояние след интравенозна доза е 86 l. Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини е 93,6 % и е независимо от плазмените концентрации на ертуглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се променя значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Съотношението на кръвната към плазмената концентрация на ертуглифлозин е 0,66.

Ертуглифлозин не е субстрат на транспортерите на органични аниони (OAT1, OAT3), транспортерите на органични катиони (OCT1, OCT2) или органичните анион-транспортиращи полипептиди (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният механизъм за клирънс на ертуглифлозин. Основният метаболитен път за ертуглифлозин е UGT1A9 и UGT2B7-медирано О-глюкурониране до два глюкуронида, които са фармакологично неактивни при клинично значими концентрации. СУР-медирианият (оксидативен) метаболизъм на ертуглифлозин е минимален (12 %).

Елиминиране

Средният системен плазмен клирънс след интравенозна 100 µg доза е 11 l/час. Средният елиминационен полуживот при пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция е изчислено, че е равен на 17 часа въз основа на популационния фармакокинетичен анализ. След прилагане на перорален [¹⁴C]- разтвор на ертуглифлозин при здрави участници, приблизително 41 % и 50 % от радиоактивността, свързана с лекарството, се елиминира с фецеса и съответно урината. Само 1,5 % от приложената доза се екскретира като непроменен ертуглифлозин в урината и 34 % като непроменен ертуглифлозин във фецеса, което вероятно се дължи на жлъчна екскреция на глюкуронидните метаболити и последваща хидролиза до основно съединение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В клинично фармакологично проучване фаза 1 при пациенти с диабет тип 2 и леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (както е определено от eGFR), след еднократен прием на ертуглифлозин 15 mg, средното повишение на AUC на ертуглифлозин е ≤ 1,7 пъти в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Тези повишения на AUC на ертуглифлозин не се считат за клинично значими. Липсват клинично значими разлики в стойностите на C_{max} на ертуглифлозин между групите с различно увреждане на бъбречната функция. 24-часовата екскреция на глюкоза в урината намалява с нарастването на тежестта на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4). Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини не се повлиява при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Умереното чернодробно увреждане (въз основа на класификацията на Child-Pugh) не води до увеличаване на експозицията на ертуглифлозин. AUC на ертуглифлозин намалява с приблизително 13 %, а C_{max} намалява с приблизително 21 % в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Това намаление на експозицията на ертуглифлозин не се счита за клинично значимо. Липсва клиничен опит при пациенти с чернодробно увреждане клас C (тежко) според Child-Pugh. Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини не се повлиява при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с ертуглифлозин при педиатрични пациенти.

Въздействие на възраст, телесно тегло, пол и раса

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, възрастта, телесното тегло, полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ертуглифлозин.

Лекарствени взаимодействия

In vitro оценка на ертуглифлозин

При *in vitro* проучвания, ертуглифлозин и глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират или дезактивират CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 или 3A4, и не индуцират CYPs 1A2, 2B6 или 3A4. Ертуглифлозин и глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират активността на UGTs 1A6, 1A9 или 2B7 *in vitro*. Ертуглифлозин е слаб инхибитор на UGTs 1A1 и 1A4 *in vitro* в по-високи концентрации, които не са клинично значими. Глюкуронидите на ертуглифлозин нямат ефект върху техните изоформи. Като цяло, ертуглифлозин е малко вероятно да засегне фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти, елиминирани чрез тези ензими.

Ертуглифлозин или глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират значимо транспортерите P-гр, OCT2, OAT1 или OAT3, или транспортните полипептиди OATP1B1 и OATP1B3 в клинично значими концентрации *in vitro*. Като цяло, ертуглифлозин е малко вероятно да засегне фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Обща токсичност

Проведени са проучвания за токсичност при многократно перорално прилагане при мишки, плъхове и кучета съответно до 13, 26 и 39 седмици. Признаци на токсичност, които са счестени за нежелани, обикновено са наблюдавани при експозиции, по-високи или равни на 77 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора (AUC) при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 15 mg/ден. В повечето случаи токсичността е в съответствие с фармакологията, свързана със загубата на глюкоза в урината и включва намалено телесно тегло и намалено количество мастна тъкан, повишена консумация на храна, диария, дехидратация, намалена глюкоза в серума и повишения в други серумни параметри, отразяващи повишения протеинов метаболизъм, глюконеогенезата и електролитния дисбаланс, промени в урината като полиурия, глюкозурия и калциурия. Микроскопски промени, свързани с глюкозурия и/или калциурия, наблюдавани само при гризачи, включват дилатация на бъбречни тубули, хипертрофия на зона гломерулоза в надбъбречните жлези (плъхове) и увеличение на трабекуларна кост (плъхове). С изключение на повръщане, липсват находки за нежелана токсичност при кучета при 379 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора (AUC) при MRHD 15 mg/ден.

Канцерогенеза

В двугодишно проучване за канцерогенност при мишки, ертуглифлозин е прилаган перорално през сонда с дози 5, 15 и 40 mg/kg/ден. Не са наблюдавани неопластични находки, свързани с ертуглифлозин, при дози до 40 mg/kg/ден (приблизително 41 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден на базата на AUC). В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове, ертуглифлозин е прилаган перорално през сонда с дози 1,5; 5, и 15 mg/kg/ден. Свързаните с ертуглифлозин неопластични находки включват повишена честота

на доброкачествен адренален медуларен феохромоцитом при мъжки плъхове при доза 15 mg/kg/ден. Тази находка се обяснява с малабсорбция на въглехидратите, водеща до промяна на калциевата хомеостаза и не се счита, че има отношение към риска при хора. Нивото, при което не се наблюдават ефекти (no-observed-effect level, NOEL) за неоплазия е 5 mg/kg/ден (приблизително 16 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден).

Мутагенеза

Ертуглифлозин не е мутагенен или кластогенен, със или без метаболитно активиране на микробната обратна мутация, при *in vitro* цитогенетичните (човешки лимфоцити) и *in vivo* микронуклеазните тестове при плъхове.

Репродуктивна токсичност

В проучването за фертилитет и ембрионално развитие при плъхове, на мъжките и женските плъхове се прилага ертуглифлозин с дози 5, 25 и 250 mg/kg/ден. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при доза 250 mg/kg/ден (приблизително 386 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден, въз основа на сравнения на AUC). Ертуглифлозин няма неблагоприятни последици за развитието при плъхове и зайци при експозиции на майката, които са съответно 239 и 1 069 пъти експозицията при хора при максимална клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC. При плъхове при токсична за майката доза (250 mg/kg/ден) се наблюдава по-ниска фетална жизнеспособност и по-висока честота на висцерални малформации при експозиция на майката, която е 510 пъти по-висока от максималната клинична доза 15 mg/ден.

В проучване за пре- и постнатално развитие се наблюдава понижен постнатален растеж и развитие при плъхове, на които е прилаган ертуглифлозин от 6-ти гестационен ден до 21-ви ден от кърменето с дози ≥ 100 mg/kg/ден (изчислена 239 пъти експозицията при хора при максималната клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC). Половото съзряване е забавено и при двата пола при доза 250 mg/kg/ден (изчислена 620 пъти MRHD 15 mg/ден, на базата на AUC).

Когато ертуглифлозин се прилага при млади плъхове от постнатален ден (ПНД) 21 до ПНД 90, период от развитието на бъбреците, съответстващ на края на втори и трети триместър на бременността при хора, се наблюдава повишено тегло на бъбреците, дилатация на бъбречното легенче и тубули, и бъбречна тубулна минерализация при експозиция 13 пъти по-висока от максималната клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC. Ефекти върху костите (по-малка дължина на бедрената кост, увеличена трабекуларна кост на бедрената кост), както и последиците от забавен пубертет, се наблюдават при експозиция 817 пъти MRHD 15 mg/ден въз основа на AUC. Ефектите върху бъбреците и костите не отшумяват напълно след 1-месечен период на възстановяване.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)
Лактоза монохидрат
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза 2910/6 (E464)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350 (E1521)
Триацетин (E1518)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Al/PVC/PA/Al.
Опаковки от 14, 28, 30, 84, 90 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери.
Опаковки от 30x1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Steglatro 5 mg филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2018 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА STEGLATRO 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglatro 5 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 5 mg ертуглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1267/001 (14 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/002 (28 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/003 (30 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/004 (30x1 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/005 (84 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/006 (90 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/013 (98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Steglatro 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА STEGLATRO 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglatro 5 mg таблетки
ертуглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА STEGLATRO 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglatro 15 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 15 mg ертуглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1267/007 (14 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/008 (28 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/009 (30 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/010 (30x1 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/011 (84 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/012 (90 филмирани таблетки)
EU/1/18/1267/014 (98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Steglatro 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА STEGLATRO 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglatro 15 mg таблетки
ертуглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Steglatro 5 mg филмирани таблетки Steglatro 15 mg филмирани таблетки ертуглифлозин (ertugliflozin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Steglatro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Steglatro
3. Как да приемате Steglatro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Steglatro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Steglatro и за какво се използва

Какво представлява Steglatro

Steglatro съдържа активното вещество ертуглифлозин.

Steglatro принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на натриево-глюкозен ко-транспортен 2 (SGLT2).

За какво се използва Steglatro

- Steglatro понижава нивата на кръвната захар при възрастни пациенти (на възраст от 18 и повече години) с диабет тип 2.
- Той също така може да помогне за предотвратяване на сърдечна недостатъчност при пациенти със захарен диабет тип 2.
- Steglatro може да се използва самостоятелно или с някои други лекарства, които понижават кръвната захар.
- Трябва да продължите да спазвате диетата си и физическите упражнения, докато приемате Steglatro.

Как действа Steglatro

Ертуглифлозин действа чрез блокиране на SGLT2 протеина в бъбреците. Това води до отстраняване на кръвната захар с урината Ви.

Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин или инсулинът, който се произвежда, не действа така добре както би трябвало. Това води до високо ниво на захар в кръвта Ви. Когато това се случи, това може да доведе до сериозни здравословни проблеми, като сърдечни заболявания, бъбречни заболявания, слепота и лошо кръвообращение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Steglatro

Не приемайте Steglatro

- ако сте алергични към ертуглифлосин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди и по време на приема на Steglatro, ако:

- имате проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери доколко добре работят бъбреците Ви.
- имате или сте имали инфекции на пикочните пътища.
- имате или сте имали гъбични инфекции на вагината или пениса.
- имате диабет тип 1. Steglatro не трябва да се използва за лечение на това заболяване, тъй като може да увеличи риска от диабетна кетоацидоза при тези пациенти.
- приемате други лекарства за диабет; има по-голяма вероятност да получите ниска кръвна захар с определени лекарства.
- може да сте изложени на риск от дехидратация (например, ако приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина [диуретици] или понижават кръвното налягане, или сте на възраст над 65 години). Попитайте за начините за предотвратяване на обезводняването.
- при Вас се наблюдава бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост или умора, сладникова миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различен мирис на урината или потта, незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – проблем, който може да получите вследствие от диабета, поради повишените нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта, наблюдавани при тестове. Рискът от развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, внезапно понижаване на дозата на инсулин или повишени нужди от инсулин, поради голяма операция или сериозно заболяване.

Важно е да преглеждате ходилата си редовно и да се придържате към всички други съвети по отношение на грижата за ходилата, дадени от Вашия медицински специалист.

Незабавно говорете с Вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрена на Фурние трябва незабавно да се лекува.

Когато това лекарство се използва в комбинация с инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса, нивото на кръвната захар може да спадне (хипогликемия). Вашият лекар може да намали дозата на Вашия инсулин или другото лекарство.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Глюкоза в урината

Поради механизма на действие на това лекарство, тестовете за захар (глюкоза) в урината Ви ще бъдат положителни, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Деца и юноши на възраст под 18 години не трябва да използват това лекарство. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефективно при употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Steglatro

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар:

- ако приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици).
- ако приемате други лекарства, които намаляват кръвната захар, като например инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Steglatro може да увреди плода. Ако сте бременна, говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да контролирате кръвната си захар, докато сте бременна. Не използвайте Steglatro, ако сте бременна.

Не е известно дали Steglatro преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си, ако приемате Steglatro. Не използвайте Steglatro, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако обаче приемът на това лекарство в комбинация с инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса, може да доведе до силно спадане на кръвната захар (хипогликемия), което може да причини симптоми като треперене, изпотяване и промени в зрението и може да повлияе способността Ви да шофирате и работите с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, ако се чувствате замаяни докато приемате Steglatro.

Steglatro съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Steglatro съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Steglatro

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По колко да приемате

- Началната доза Steglatro е една таблетка от 5 mg всеки ден. Вашият лекар ще реши дали да Ви увеличи дозата на 15 mg.
- Вашият лекар ще предприеме правилната доза. Не променяйте дозата си, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Прием на това лекарство

- Глътнете таблетката; ако имате затруднения с преглъщането, таблетката може да бъде счупена или разтрошена.
- Приемайте по една таблетка всяка сутрин. Опитайте се да я вземете по едно и също време; това ще Ви помогне да си спомните да я вземете.
- Може да приемате таблетката със или без храна.
- Трябва да продължите да спазвате диетата си и физическите упражнения, докато приемате Steglatro.

Ако сте приели повече от необходимата доза Steglatro

Ако сте приели твърде много Steglatro, веднага се свържете с лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Steglatro

Как да постъпите, ако сте забравили да вземете таблетка, зависи от това колко време остава до следващата доза.

- Ако до следващата Ви доза остават 12 часа или повече, приемете дозата Steglatro веднага щом се сетите. След това приемете следващата си доза в обичайното време.
- Ако до следващата Ви доза остават по-малко от 12 часа, прескочете пропуснатата доза. След това приемете следващата си доза в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Steglatro

Не трябва да спирате приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Ако спрете приема на лекарството, нивото на кръвната Ви захар може да се повиши отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви със Steglatro.

Некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“ относно симптомите).

Ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе, незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако забележите следните нежелани реакции:

Инфекции на пикочните пътища (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Признаците на инфекция на пикочните пътища са:

- парене при уриниране
- урина, която изглежда мътна
- болка в таза или средата на гърба (когато има инфекция на бъбреците)

Макар това да не е често, ако имате повишена температура или забележите кръв в урината си, незабавно уведомете лекаря си.

Дехидратация (загуба на прекалено много вода от тялото; чести, може да засегнат до 1 на 10 души)

Симптомите на дехидратация включват:

- сухота в устата
- световъртеж, замаяност или слабост, особено когато се изправите
- припадък

Възможно е да сте по-склонни да се дехидратирате, ако:

- имате проблеми с бъбреците
- приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици) или понижават кръвното налягане
- сте на възраст 65 години или повече

Ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия; чести)

Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниските нива на кръвна захар и какво да правите, ако имате някой от симптомите или признаците по-долу. Лекарят може да намали дозата на Вашия инсулин или другото лекарство за диабет.

Признаците и симптомите на ниска кръвна захар могат да включват:

- главоболие
- сънливост
- раздразнителност
- глад
- световъртеж
- обърканост
- изпотяване
- чувство на нервност
- слабост
- учестен пулс

Ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро.

Други нежелани реакции когато приемате Steglatro:

Много чести

- вагинална гъбична инфекция (млечница)

Чести

- гъбични инфекции на пениса

- промени в уринирането, включително спешна необходимост от по-често уриниране в големи количества или през нощта
- жажда
- вагинален сърбеж
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на урея в кръвта Ви
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на общия и „лошия“ холестерол (наречен холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL)– вид масти в кръвта)
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на червените кръвни клетки в кръвта (наречен хемоглобин)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- кръвните изследвания е възможно да покажат промени, свързани с бъбречната функция (като „креатинин“)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Steglatro

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Steglatro

- Активното вещество е ертуглифлозин.
 - Всяка филмирана таблетка Steglatro 5 mg съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 5 mg ертуглифлозин.
 - Всяка филмирана таблетка Steglatro 15 mg съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 15 mg ертуглифлозин.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460), лактоза монохидрат (вижте точка 2), натриев нишестен гликолат (тип А), магнезиев стеарат (E470b).
 - Филмово покритие: хипромелоза 2910/6 (E464), лактоза монохидрат (вижте точка 2), макрогол 3350 (E1521), триацетин (E1518), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Steglatro и какво съдържа опаковката

- Steglatro 5 mg филмирани таблетки (таблетки) са розови, с форма на триъгълник с размери 6,4 x 6,6 mm, със „701“ от едната страна и гладки от другата страна.
- Steglatro 15 mg филмирани таблетки (таблетки) са червени, с форма на триъгълник с размери 9,0 x 9,4 mm, със „702“ от едната страна и гладки от другата страна.

Steglatro се предлага в блистери (Al/PVC/PA/Al). Опаковки с 14, 28, 30, 84, 90 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери и 30x1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Organon Heist by
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.