

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

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 5 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 28 mg лактоза (като монохидрат).

Steglatro 15 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина).

Помощно(и) вещество(а) 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 при възрастни, на възраст 18 и повече години, със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол:

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

(За резултати от проучвания с оглед комбиниране и ефекти върху гликемичния контрол, 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 секретагог, може да се наложи по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, 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).

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 60 ml/min/1,73 m² или CrCl по-малко от 60 ml/min (вж. точка 4.4).

Лечението със Steglatro трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно по-малко от 45 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно по-малко от 45 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 не се очаква да бъде ефективен 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 (на възраст ≥ 65 години)

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). Опитът със Steglatro при пациенти на възраст ≥ 75 години е ограничен.

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.

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-транспортър 2 (SGLT2), както са съобщавани и случаи в клинични изпитвания с 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 диабетна кетоацидоза 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 интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с ертуглифлозин може да се възобнови, след като 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 С-пептид или

латентен автоимунен 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 текущо клинично проучване с ертуглифлозин, добавен към съществуваща терапия при пациенти с диабет тип 2, с анамнеза за установено сърдечносъдово заболяване, се наблюдава приблизително 1,2-1,6кратно увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при лекуваните с ертуглифлозин пациенти. Наблюдава се също увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при дългосрочни клинични проучвания с друг SGLT2 инхибитор. Тъй като основният механизъм не е установен, рисковите фактори за ампутация, освен общите рискови фактори, не са известни.

Преди да се започне лечение с ертуглифлозин, трябва да се вземат предвид факторите в анамнезата на пациента, които биха могли да повишат риска от ампутация. Като предпазни мерки трябва да се обмисли внимателно наблюдение на пациенти с по-висок риск от ампутация и консултиране на пациентите за значението на рутинните профилактични грижи за стъпалата и поддържането на адекватна хидратация. Също така може да се обмисли спиране на лечението с ертуглифлозин при пациенти, развили събития, които могат да предшестват ампутация, като язва на кожата на долните крайници, инфекция, остеомиелит или гангрена.

Увреждане на бъбречната функция

Ефикасността на ертуглифлозин зависи от бъбречната функция, като ефикасността 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 60 ml/min/1,73 m² или CrCl под 60 ml/min. Лечението със Steglatro трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно под 45 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно под 45 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 секретарог, за които е известно, че предизвикват хипогликемия (вж. точка 4.8). Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретарог, 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. Честотата на инфекции на пикочните пътища не се различава особено в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (4,0% и 4,1%), и в групата на плацебо (3,9%). Повечето от случаите са в лека или умерена степен и не се съобщава за сериозни случаи. 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. 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. Очаква се ертуглифлозин да е с намалена ефикасност при пациенти в старческа възраст с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

Сърдечна недостатъчност

Опитът при клас I-II по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит от клинични проучвания с ертуглифлозин при клас III-IV по 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

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

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 сулфонилурейни производни, причиняват хипогликемия. Ертуглифлозин може да повиши риска от хипогликемия, когато се използва в комбинация с инсулин и/или с инсулинов секретарог. Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретарог, 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.

Приложението на многократни дози рифампин (индуктор на UGT и CYP) понижава AUC и 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 механизъмът на малките повишения на симвастатин и симвастатинова киселина, като причината не е инхибиране на 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 медирирани 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

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 вулвовагинална микотична инфекция и други генитални микотични инфекции при жените. Сериозна диабетна кетоацидоза възниква рядко. За честотата вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ и точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани според честотата и системно-органния клас (СОК). 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

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Много чести	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	Диабетна кетоацидоза ^{*†}
Съдови нарушения	

Системо-органен клас	Нежелана реакция
Честота	
Чести	Обемно изчерпване* [†]
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 урсен 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 LDL-C 5,8% и 8,4% спрямо 3,2%; общия холестерол 2,8% и 5,7% спрямо 1,1%; а 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 BUN стойности $\geq 50\%$ и стойност >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 (5,0% 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).

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

Диабетна кетоацидоза

При клиничната програма за ертуглифлозин, кетоацидоза е установена при 3 от 3 409 (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.

Нежелани реакции, свързани с бъбреците (напр. остро бъбречно увреждане, бъбречно увреждане, остра преренална недостатъчност), могат да настъпят при пациенти, лекувани с ертуглифлозин, особено при пациенти с умерено бъбречно увреждане, където честотата на нежеланите реакции, свързани с бъбреците е 2,5 %, 1,3 % и 0,6 % при пациенти, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо.

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 3,0 % 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).

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: А10ВК04.

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

Ефикасността и безопасността 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.

Ертуглифлозин е проучван като монотерапия и в комбинация с метформин и/или инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). Ертуглифлозин също е проучван в комбинация с текущо лечение на диабет, включително инсулин и сулфониурейно производно при пациенти с диабет тип 2 с умерено бъбречно увреждане.

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 антихиперглицемично 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 със Steglatro*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 на най-малките квадрати коригирани спрямо лечение, време, предхождащо антихипергликемично лечение, 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 множество възстановяване на липсващи стойности на данните).

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 Steglatro, използван в комбинация с метформин *

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 на най-малките квадрати (Least squares – LS) са коригирани спрямо лечение, време, предхождащо антихипергликемично лечение (монотерапия с метформин или метформин + друго АХС), eGFR на изходното ниво (непрекъсната), рандомизирана група с менопаузален статус (мъже, жени в пременопауза, жени, които са около менопауза или < 3 години след менопауза, жени, които са ≥ 3 години след менопауза) 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 множествено възстановяване на липсващи стойности на данните).

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 Steglatro с глимепирид като допълваща терапия при пациенти с недостатъчен контрол при лечение с метформин*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 на най-малките квадрати са коригирани спрямо лечение, време, предшестващо антихипергликемично лечение (монотерапия или двойна терапия), eGFR на изходното ниво (непрекъсната) и влияние на времето според лечението. Времето се разглежда като категорийна променлива.

[‡] 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 със Steglatro и ситаглиптин като допълваща терапия в комбинация с метформин, в сравнение с отделните компоненти самостоятелно*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Ситаглиптин 100 mg	Steglatro 5 mg + Ситаглиптин 100 mg	Steglatro 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)
Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Steglatro 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 на най-малките квадрати са коригирани спрямо лечение, 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 множество възстановявания на липсващи стойности на данните).

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 със Steglatro в комбинация с метформин и ситаглиптин*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 на най-малките квадрати са коригирани спрямо лечение, време, предшестващо антихипергликемично лечение.

[‡] p < 0,001 в сравнение с плацебо.

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 на най-малките квадрати са коригирани въз основа на надлъжен модел, включващ срокове за лечение, 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 множество възстановявания на липсващи стойности на данните).

Умерено бъбречно увреждане

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 на средните LS (95% ДИ) спрямо изходно ниво на HbA1c 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 HbA1c в рамената на ертуглифлозин не се различават значително от плацебо. Предварително определеният анализ на гликемична ефикасност дава отклонения поради употребата на непозволено съпътстващо антихипергликемично лечение. В последващ анализ, изключващ тези участници, които са били на непозволено лечение, ертуглифлозин 5 mg и 15 mg се свързва с плацебо-коригирано понижение на HbA1c от -0,14 (-0,36; 0,08) и -0,33 (-0,55; -0,11).

Плазмена глюкоза на гладно (Fasting plasma glucose, FPG)

В три плацебо-контролирани проучвания, ертуглифлозин води до статистически значимо понижение на 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 HbA1c на изходното ниво \geq 8 %

В проучване на монотерапия, проведено на фона на диета и упражнения при пациенти с HbA1c на изходното ниво от 7-10,5%, подгрупата пациенти в проучването с HbA1c на изходното ниво \geq 8% имат плацебо-коригирано понижение на HbA1c съответно 1,11% и 1,52% с ертуглифлозин 5 mg или 15 mg.

В проучването на ертуглифлозин в комбинация с метформин при пациенти с HbA1c на изходното ниво от 7,0-10,5 %, плацебо-коригираното понижение на HbA1c за подгрупата пациенти в проучването с HbA1c на изходното ниво \geq 9 % е 1,31 % и 1,43 % с ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg.

В проучването на пациенти, недостатъчно контролирани с метформин с HbA1c на изходното ниво от 7,5-11,0 %, в подгрупата пациенти с HbA1c на изходното ниво \geq 10 %, комбинацията от ертуглифлозин 5 mg или 15 mg със ситаглиптин води до понижения на HbA1c 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 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.

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 информацията относно употреба 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 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. СYP-медиацията (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 екскретират 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 популационен 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 лекарства, елиминирани чрез тези ензими.

Ертуглифлозин или глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират значимо транспортерите P-gp, 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 лекарства, 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 в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални 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.

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

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

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

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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. Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, 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 5 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

ДАНИИ, 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 15 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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-транспортър 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.
- 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. Освен това организъмът Ви може да произвежда и твърде много захар. Когато това се случи, захарта

(глюкозата) се натрупва в кръвта. 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 ертуглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

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.
- имате или сте имали гъбични инфекции на вагината или пениса.
- някога сте имали сериозно сърдечно заболяване или ако сте получили инсулт.
- имате диабет тип 1. Steglatro не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- 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.
- сте имали ампутация на долен крайник.

Важно е да преглеждате ходилата си редовно и да се придържате към всички други съвети по отношение на грижата за ходилата и адекватната хидратация, дадени от Вашия медицински специалист. Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите появата на рани или промяна в цвета, или ако изпитвате някаква чувствителност или болка в ходилата. Някои проучвания сочат, че приемът на ертуглифлозин може да допринесе за увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст).

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. 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

Steglatro съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

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 предпише 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

Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако обаче времето за следващата доза е наближило, пропуснете забравената доза и се върнете към редовната схема на прием. 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:

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 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“)
- болезнено уриниране

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 5 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина).
 - Всяка филмирана таблетка Steglatro 15 mg съдържа 15 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина).
- 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

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpc_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 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}.

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