

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 5 mg ertuglifloosinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 28 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 15 mg ertuglifloosinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 85 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad 6,4 x 6,6 mm kolmnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „701“ ja teine külg on sile.

Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punased 9,0 x 9,4 mm kolmnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „702“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Steglatro on näidustatud puudulikult kontrollitud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- monoteraapiana, kui metformiin on talumatuse või vastunäidustuste tõttu sobimatu;
- lisaks teistele diabeedi ravimitele.

Uuringute tulemusi ravikombinatsioonide kohta, mõju kohta glükeemilisele kontrollile, kardiovaskulaarsetele sündmustele ja uuritud patsientide erirühmadele, vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ertuglifloosiini soovitatav algannus on 5 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad ertuglifloosiini annust 5 mg üks kord ööpäevas ja vajavad täiendavat glükeemilist kontrolli, saab annust suurendada 15 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kui ertuglifloosiini kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, võib olla vajalik insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine annust hüpotülükeemia riski tõttu vähendada (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Ringleva veremahu vähenemisega patsientidel on enne ravi alustamist ertuglifloosiiniga soovitatav see seisund korrigeerida (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb võtmata, tuleb see võtta niipea, kui see patsiendile meenub. Patsiendid ei tohi võtta kaht Steglatro annust ühel ja samal päeval.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Soovitatav on hinnata neerufunktsiooni enne Steglatro'ga ravi alustamist ja perioodiliselt edaspidi (vt lõik 4.4).

Selle ravimpreparaadiga ei ole soovitatav ravi alustada patsientidel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) on alla 45 ml/min/1,73 m² või kreatiniini kliirens (CrCl) on alla 45 ml/min (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kelle eGFR on ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m² tuleb alustada ravi Steglatro annusega 5 mg ja suurendada seda glükeemilise kontrolli saavutamiseks vastavalt vajadusele kuni annuseni 15 mg.

Kuna ertuglifloosiini glükeemiat vähendav toime on mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenenud ja raske neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt puudub, tuleb täiendava glükeemilise kontrolli vajadusel kaaluda teiste hüperglükeemiavastaste ainete lisamist (vt lõik 4.4).

Ravi Steglatro'ga tuleb lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 30 ml/min/1,73 m² või CrCl on püsivalt alla 30 ml/min.

Steglatro't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) patsientidel või dialüüsi saavatel patsientidel, sest puuduvad kliinilised andmed tõendamaks efektiivsust nendel patsientidel.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole ertuglifloosiini annuse muutmise vajalik. Ertuglifloosiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel; neil patsientidel ei ole seda soovitatav kasutada (vt lõik 5.2).

Eakad

Ertuglifloosiini annuse kohandamine vastavalt vanusele ei ole soovitatav. Arvestada tuleb neerufunktsiooniga ja ringleva veremahu vähenemise riskiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Ertuglifloosiini ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Steglatro't tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas, hommikuti, koos toiduga või ilma. Neelamisraskuste esinemisel saab tableti purustada või peenestada, sest see on toimeainet kiiresti vabastav ravimvorm.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Steglatro't ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel. See võib nendel patsientidel suurendada diabeetilise ketoatsidoosi (DKA) riski.

Hüpotensioon/vähenenud veremaht

Ertuglifloosiin põhjustab osmootset diureesi, mis võib viia intravaskulaarse mahu vähenemiseni. Seetõttu võib pärast ravi alustamist Steglatro'ga tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.8), eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (eGFR alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on alla 60 ml/min), eakatel patsientidel (≥ 65-aastased), diureetikume kasutavatel patsientidel või hüpertensioonivastast ravi saavatel patsientidel, kellel on anamneesis hüpotensioon. Enne ravi alustamist Steglatro'ga tuleb hinnata ringleva vere mahtu ning näidustuse korral seda korrigeerida. Pärast ravi alustamist tuleb patsienti jälgida nähtude ja sümptomite suhtes.

Tulenevalt toimetehhanismist indutseerib ertuglifloosiin osmootset diureesi ja suurendab seerumi kreatiniinisaldust ning vähendab eGFR. Seerumi kreatiniinisalduse tõus ja eGFR langus olid mõõduka neerukahjustusega patsientidel suuremad (vt lõik 4.8).

Seisundite korral, millega võib kaasneda vedelikukaotus (nt seedetrakti haigus), on soovitatav hoolikalt jälgida ertuglifloosiini kasutavate patsientide ringleva vere mahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed uuringud, sh hematokrit) ja elektrolüütide tasakaalu. Tuleb kaaluda ertuglifloosiini ajutist ärajätmist, kuni vedelikukaotus on korrigeeritud.

Diabeetiline ketoatsidoos

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud harvadest DKA juhtudest, sh eluohtlikud ja surmaga lõppenud juhud, patsientidel, kes said ravi naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitoritega, sh ertuglifloosiiniga. Mitmetel juhtudel oli patsiendi seisund atüüpiline, üksnes mõõdukalt suurenenud veresuhkru väärtustega (alla 14 mmol/l (250 mg/dl)). Ei ole teada, kas DKA esinemine on tõenäolisem ertuglifloosiini suuremate annuste kasutamisel.

DKA võimalusega peab arvestama juhul kui tekivad mittespetsiifilised sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, liigne janu, hingamisraskus, segasus, ebataoline väsimus või unisus. Sõltumata veresuhkru tasemest tuleb nende sümptomite tekkimisel patsienti otsekohe uurida ketoatsidoosi suhtes.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb ravi ertuglifloosiiniga otsekohe lõpetada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse suure kirurgilise protseduuri või ägeda haigusseisundi tõttu. Nendel patsientidel soovitatakse ketoonide sisalduse jälgimist. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi ertuglifloosiiniga võib taasalustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne ravi alustamist ertuglifloosiiniga tuleb arvesse võtta patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mis võivad soodustada ketoatsidoosi teket.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh beetarakkude väikese funktsionaalse reserviga patsiendid (nt madala C-peptiidide sisaldusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid või latentse autoimmuunse suhkurtõvega täiskasvanud (*latent autoimmune diabetes in adults, LADA*) patsiendid või pankreatiidi anamneesiga patsiendid); patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toidutarbimist või raskekujulist dehüdratsiooni; vähendatud insuliiniannusega patsiendid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, kirurgilise operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tagajärjel. Sellistel patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

SGLT2 inhibiitoriga ravi taasalustamine patsientidel, kellel tekkis eelneva ravi ajal SGLT2 inhibiitoriga DKA, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu selgelt soodustav tegur.

Ertuglifloosiini ohutus ja efektiivsus 1 tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole tõestatud ja ertuglifloosiini ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientide raviks. Kliiniliste uuringute piiratud andmed viitavad sellele, et 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes saavad ravi SGLT2 inhibiitoritega, esineb DKA sageli.

Alajäseme amputatsioonid

Pikaajalises kardiovaskulaarsete tulemuste kliinilises uuringus VERTIS CV (Ertuglifloosiini efektiivsuse ja ohutuse kardiovaskulaarne hindamine, *eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), mis on 2. tüüpi diabeedi ja kinnitatud aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel teostatud uuring, teatati 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeborühma puhul mittetraumaatilise põhjusega alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsioonidest vastavalt esinemissagedusega 2% (0,57 juhuga isikut 100 patsiendiaasta kohta), 2,1% (0,60 juhuga isikut 100 patsiendiaasta kohta) ja 1,6% (0,47 juhuga isikut 100 patsiendiaasta kohta). Alajäseme amputatsioonide juhtude esinemise määrad olid 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini ning platseeborühma puhul vastavalt 0,75 ja 0,96 vs. 0,74 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalistes 2. tüüpi diabeediga patsientide kliinilistes uuringutes SGLT2 inhibiitoritega on täheldatud alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsiooni juhtude sagedasemist. Ei ole teada, kas see on ravimiklassile omane efekt. On oluline nõustada diabeediga patsiente rutiinse ennetava jalaohalduse vajadusest.

Neerukahjustus

Ertuglifloosiini glükeemilise kontrolli efektiivsus sõltub neerufunktsioonist, mõõduka neerukahjustusega patsientidel on glükeemilise kontrolli efektiivsus vähenenud ja raske neerukahjustusega patsientidel toime tõenäoliselt puudub (vt lõik 4.2).

Ravi Steglatro'ga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on alla 45 ml/min/1,73 m² või CrCl on alla 45 ml/min. Ravi Steglatro'ga tuleb efektiivsuse vähenemise tõttu lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 30 ml/min/1,73 m² või CrCl on püsivalt alla 30 ml/ml.

Neerufunktsiooni on soovitatav jälgida järgnevalt:

- Enne ravi alustamist ertuglifloosiiniga ja perioodiliselt ravi ajal (vt lõik 4.2).
- Sagedamini patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on alla 60 ml/min.

Hüpopglükeemia tekkimine kasutamisel koos insuliini ja insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega

Ertuglifloosiin võib suurendada hüpopglükeemia riski, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini ja/või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpopglükeemiat (vt lõik 4.8). Seetõttu võib olla vajalik kasutada kombinatsioonis ertuglifloosiiniga insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine väiksemaid annuseid, et minimeerida hüpopglükeemia riski (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Ertuglifloosin suurendab riski suguelundite seeninfektsioonide tekkeks. SGLT2 inhibiitoritega läbi viidud uuringutes oli patsientidel, kellel olid anamneesis suguelundite seeninfektsioonid, ning ümberlõikamata meestel suurem tõenäosus suguelundite seeninfektsioonide tekkeks (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ja vastavalt ravida.

Kuseteede infektsioonid

Glükoosi eritumine uriiniga võib olla seotud kuseteede infektsioonide suurenenud tekkeriskiga (vt lõik 4.8). Püelonefriidi või urosepsise ravimisel tuleb kaaluda ertuglifloosiini ajutist ärajätmist.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid kasutanud nais- ja meespatsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks). Tegemist on harvaesineva, kuid raske ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erütem või turse genitaal- või lahklihiirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Steglatro võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk ringleva veremahu vähenemiseks ja neerukahjustuse tekkeks. 65-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said ravi ertuglifloosiniga, esines ringleva veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel. Pikaajalises kardiovaskulaarsete tulemuste uuringus VERTIS CV oli 65-aastaste ja vanemate patsientide ravi efektiivsus ja ohutus sarnane alla 65-aastastel patsientidel täheldatuga (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Südamepuudulikkus

Ertuglifloosiini kliinilistes uuringutes puudub kogemus NYHA (*New York Heart Association*) IV staadiumi patsientidega.

Uriini laboratoorsed analüüsid

Tulenevalt ravimi toimemehhanismist on Steglatro't võtvate patsientide uriinianalüüs glükoosile positiivne. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks tuleb kasutada teisi meetodeid.

Häired 1,5 anhidroglütsitooli (1,5 AG) meetodiga uuringul

Glükeemilise kontrolli jälgimiseks ei ole soovitatav kasutada 1,5 AG uuringut, sest SGLT2 inhibiitoreid võtvate patsientide puhul ei ole 1,5 AG mõõtmised glükeemilise kontrolli hindamiseks usaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks tuleb kasutada alternatiivseid meetodeid.

Laktoos

Steglatro sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Ertuglifloosin võib soodustada diureetikumide diureetilist toimet ja võib suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained, näiteks sulfonüüluurea preparaadid põhjustavad hüpotensiooni. Ertuglifloosin võib suurendada hüpotensiooni riski, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini ja/või insuliini sekretsiooni soodustava ainega. Kasutamisel kombinatsioonis ertuglifloosiniga võib seetõttu olla vajalik kasutada insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine väiksemat annust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toimed ertuglifloosini farmakokineetikale

Ertuglifloosini peamine kliirensi mehhanism on metabolism UGT1A9 ja UGT2B7 vahendusel.

Koostoimete uuringud ühekordse annusega, mis viidi läbi tervetel isikutel, viitavad sellele, et ertuglifloosini farmakokineetika ei muutu sitagliptiini, metformiini, glimepiriidi ega simvastatiini toimet.

Rifampitsiini (uridiin-5-difosfo-glükuronüültransferaasi [UGT] ja tsütokroom P450 [CYP] indutseerija) korduvate annuste manustamine vähendab ertuglifloosini kontsentratsioonikõveraalu pindala (AUC) ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) vastavalt 39% ja 15% võrra. Seda ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks ning seetõttu ei ole annuse kohandamine soovitatav. Teiste indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoin, fenobarbitaal) puhul ei ole oodata kliiniliselt olulist toimet.

UGT inhibiitorite mõju ertuglifloosini farmakokineetikale ei ole kliiniliselt uuritud, kuid UGT inhibeerimise tagajärjel tekkinud ertuglifloosini ekspositsioonide võimalikku suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Ertuglifloosini toimed teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale

Koostoimete uuringud tervetel vabatahtlikel viitavad sellele, et ertuglifloosinil puudus kliiniliselt oluline mõju sitagliptiini, metformiini ja glimepiriidi farmakokineetikale.

Simvastatiini samaaegsel manustamisel ertuglifloosiniga suurenesid simvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt 24% ja 19% ning simvastatiinhappe AUC ja C_{max} vastavalt 30% ja 16%. Simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsioonide väikeste tõusude mehhanism ei ole teada, kuid see ei toimu orgaanilist aniooni transportiva polüpeptiidi (OATP) inhibeerimise teel ertuglifloosini poolt. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt oluliseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ertuglifloosini kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsete tulemuste põhjal võib ertuglifloosin kahjustada renaalset arengut ja küpsemist (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi Steglatro[®] raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Puudub teave selle kohta, kas ertuglifloosiini leidub inimese rinnapiimas, millised on mõjud rinnaga toidetud lapsele või kuidas see mõjutab rinnapiima tootmist. Ertuglifloosiini on leitud lakteerivate rottide piimas ning see põhjustas kõrvaltoimeid lakteerivate rottide järglastel. Juveniilsetel rottidel on täheldatud farmakoloogilisi toimeid (vt lõik 5.3). Kuna inimese neerude küpsemine toimub looteas ning esimesel kahel eluaastal, kui on oht ravimi saamiseks rinnaga toitmisel, ei saa välistada riski vastsündinule/imikule. Steglatro't ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Ertuglifloosiini mõju inimeste viljakusele ei ole uuritud. Loomkatsetes ei täheldatud toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ertuglifloosiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientide tähelepanu tuleb juhtida hüpotglükeemia riskile, kui Steglatro't kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, ning suurenenud riskile kõrvaltoimete, nt posturaalse pearingluse tekkeks ringleva veremahu vähenemise korral (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ertuglifloosiini ohutust ja taluvust hinnati 7 platseebokontrolliga või aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus, milles osales kokku 3409 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kes said 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini. Lisaks hinnati ertuglifloosiini ohutust ja talutavust 2. tüüpi diabeediga ja kinnitatud ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel uuringus VERTIS CV (vt lõik 5.1), kus osales kokku 5493 patsienti, keda raviti 5 mg või 15 mg ertuglifloosiiniga keskmise ekspositsiooni kestusega 2,9 aastat.

Steglatro 5 mg ja 15 mg platseebokontrolliga uuringute kokkuvõte

Põhiline ohutushinnang hõlmas kolme 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringut. Ühes uuringus kasutati ertuglifloosiini monoterapiana ja kahes uuringus täiendava ravina (vt lõik 5.1). Need andmed peegeldavad ertuglifloosiini kasutamist 1029 patsiendil keskmise ekspositsiooni kestusega ligikaudu 25 nädalat. Patsiendid said üks kord ööpäevas 5 mg ertuglifloosiini (N=519), 15 mg ertuglifloosiini (N=510) või platseebot (N=515).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilise programmi raames olid kuseteede infektsioonid, vulvovaginaalne seeninfektsioon ning teised naiste suguelundite seeninfektsioonid. Tõsine DKA esines harva (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool loetletud kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile, igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed platseebokontrolliga ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Kuseteede infektsioonid [†] Vulvovaginaalne seeninfektsioon ja teised naiste suguelundite seeninfektsioonid* [†]
Sage	<i>Candida</i> -balaniit ja teised meeste suguelundite seeninfektsioonid* [†]
Teadmata	Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpoplükeemia* ^{††}
Harv	DKA* [†]
Vaskulaarsed häired	
Sage	Ringleva veremahu vähenemine* [†]
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Rohke urineerimine‡
Aeg-ajalt	Düsuuria, kreatiini sisalduse suurenemine veres/glomerulaarfiltratsiooni määra vähenemine [†]
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	Vulvovaginaalne kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Janu [§]
Uuringud	
Sage	Seerumi lipiididesisalduse muutus [¶] , hemoglobiinisalduse suurenemine ^{**} , BUN suurenemine ^{¶¶}

* Vt lõik 4.4.

† Vt lisainfot järgnevates alalõikudes.

‡ Hõlmab: pollakisuuria, urineerimistung, polüuuria, uriinihulga suurenemine ja noktuuria.

§ Hõlmab: janu ja polüdipsia.

¶ Keskmised protsentuaalsed muutused võrreldes ravielsega 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: madala tihedusega lipoproteiinide kolesterool (LDL-C) 5,8% ja 8,4% *versus* 3,2%; üldkolesterool 2,8% ja 5,7% *versus* 1,1%; kuid kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (HDL-C) puhul 6,2% ja 7,6% *versus* 1,9%. Mediaansed protsentuaalsed muutused võrreldes ravielsega 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: triglütseriidid -3,9% ja -1,7% *versus* 4,5%.

** Isikute protsent, kellel esines vähemalt ühel korral hemoglobiinisalduse suurenemine > 2,0 g/dl, oli 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini rühmades (vastavalt 4,7% ja 4,1%) suurem kui platseeborühmas (0,6%).

¶¶ Isikute protsent, kellel esines mis tahes ajahetkel vere ureaalämmastiku (BUN) väärtuse suurenemine ≥ 50% ja >normi ülempiiri (ULN) väärtuse, oli arviliselt suurem 5 mg ertuglifloosiini rühmas ja suurem 15 mg ertuglifloosiini rühmas (vastavalt 7,9% ja 9,8%) võrreldes platseeborühmaga (5,1%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ringleva veremahu vähenemine

Ertuglifloosiin põhjustab osmootset diureesi, mis võib viia intravaskulaarse veremahu vähenemiseni ning veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete tekkeni. Platseebokontrolliga uuringute koondandmetel oli ringleva veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete (dehüdratsioon, posturaalne pearinglus, presünkoop, süünkoop, hüpotensioon ja ortostaatiline hüpotensioon) esinemissagedus väike (< 2%) ning ei erinenud märkimisväärselt ertuglifloosiini ja platseebo rühmades. Laiemate III faasi koonduringute alarühma analüüsis oli isikutel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m², kes olid ≥ 65-aastased või kes said ravi diureetikumidega, ringleva veremahu vähenemise esinemissagedus ertuglifloosiini rühmades suurem kui võrdlusrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Isikutel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m², olid esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja võrdlusrühmades vastavalt 5,1%, 2,6% ja 0,5% ning isikutel, kelle eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², olid esinemissagedused vastavalt 6,4%, 3,7% ja 0%.

Hüpopglükeemia

Hüpopglükeemia dokumenteeritud esinemissagedus oli platseebokontrolliga koonduringutes 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini rühmades (5% ja 4,5%) suurenenud võrreldes platseeboga (2,9%). Selles populatsioonis oli raske hüpopglükeemia esinemissagedus kõigis rühmades 0,4%. Kui ertuglifloosiini kasutati monoterapiana, oli hüpopglükeemiliste sündmuste esinemissagedus mõlemas ertuglifloosiini rühmas 2,6% ja platseeborühmas 0,7%. Kui seda kasutati lisaks metformiinile, oli hüpopglükeemiliste sündmuste esinemissagedus 5 mg ertuglifloosiini rühmas 7,2%, 15 mg ertuglifloosiini rühmas 7,8% ja platseeborühmas 4,3%.

Kui ertuglifloosiini lisati metformiinile ja võrreldi sulfonüüluureaga, oli hüpopglükeemia esinemissagedus suurem sulfonüüluurea kasutamisel (27%) võrreldes ertuglifloosiiniga (5,6% ja 8,2% vastavalt ertuglifloosiini annustega 5 mg ja 15 mg).

VERTIS CV alamuuringutes, kus ertuglifloosiin lisati insuliinile koos metformiiniga või ilma, olid dokumenteeritud hüpopglükeemia esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel vastavalt 39,4%, 38,9% ja 37,5%. Kui ertuglifloosiin lisati sulfonüüluureale, olid 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel hüpopglükeemia esinemissagedused vastavalt 7,3%, 9,3% ja 4,2%. Kui ertuglifloosiin lisati metformiinile ja sulfonüüluureale, olid 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel hüpopglükeemia esinemissagedused vastavalt 20%, 26,5% and 14,5%.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said baasravina insuliine, sulfonüüluureat või meglitiniide, oli dokumenteeritud hüpopglükeemia esinemissagedus 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel vastavalt 36%, 27% ja 36% (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Diabeetiline ketoatsidoos

Uuringus VERTIS CV tuvastati ketoatsidoos 19 ertuglifloosiiniga ravitud patsiendil (0,3%) ja kahel platseebot saanud patsiendil (0,1%). 7 muu III faasi kliinilise uuringu raames ertuglifloosiini arendusprogrammis tuvastati ketoatsidoos 3 ertuglifloosiiniga ravitud patsiendil (0,1%) ja 0 (0%) võrdlusravi saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Vere kreatiniinisalduse suurenemine/glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ja neerude kõrvaltoimed

Esialgsed keskmise kreatiniinisalduse suurenemised ja keskmise eGFR vähenemised ertuglifloosiiniga ravitud patsientidel olid üldiselt mõõduvad ravi jätkamisel. Ravielselt mõõduka neerukahjustusega patsientidel olid keskmised muutused ulatuslikumad ning need ei taastunud ravieelse tasemeni 26. nädalaks; need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Uuringus VERTIS CV seostati ravi ertuglifloosiiniga esialgse keskmise eGFRi langusega (6. nädalaks, 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeborühma patsientidel vastavalt -2,7, -3,8 ja -0,4 ml/min/1,73 m²), millele järgnes taastumine ravieelse taseme suunas. Pikaajalist (kuni 260. nädalani kestvat) jätkuvat ravi ertuglifloosiiniga seostati eGFRi väärtuse aeglasema langusega võrreldes platseeboga.

Uuringus VERTIS CV olid neerudega seotud kõrvaltoimete (nt äge neeruvigastus, neerukahjustus, äge prerenaalne puudulikkus) esinemissagedused üldpopulatsioonis 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi korral vastavalt 4,2%, 4,3% and 4,7% ja eGFR väärtuse korral vahemikus 30 kuni vähem kui 60 ml/min/1,73 m² 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi korral vastavalt 9,7%, 10% ja 10,2%.

Suguelundite seeninfektsioonid

Kolme platseebokontrolliga kliinilise uuringu koondandmetel esines naiste suguelundite seeninfektsioone (nt suguelundite kandidiaas, suguelundite seeninfektsioon, tupeinfektsioon, vulviit, vulvovaginaalne kandidiaas, vulvovaginaalne seeninfektsioon, vulvovaginiit) 9,1%, 12% ja 3% naistest, kes said vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi. Naistel esines

ravi katkestamist suguelundite seeninfektsiooni tõttu 0,6% ja 0% patsientidest, kes said ravi vastavalt ertuglifloosiini ja platseeboga (vt lõik 4.4).

Samade koondandmete järgi esines meeste suguelundite seeninfektsioone (nt *Candida*-balaniit, balanopostiit, suguelundite infektsioon, suguelundite seeninfektsioon) 3,7%, 4,2% ja 0,4% meestest, kes said vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi. Meeste suguelundite seeninfektsioone esines sagedamini ümberlõikamata meestel. Meestel esines ravi katkestamist suguelundite seeninfektsiooni tõttu 0,2% ja 0% patsientidest, kes said ravi vastavalt ertuglifloosiini ja platseeboga. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord teostati ümberlõikus (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Uuringus VERTIS CV esines kuseteede infektsioone 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi saanud patsientidest vastavalt 12,2%, 12% ja 10,2%. Tõsiste kuseteede infektsioonide esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi saanud patsientidest olid vastavalt 0,9%, 0,4% ja 0,8%.

7 muu III faasi kliinilise uuringu raames ertuglifloosiini arendusprogrammis olid kuseteede infektsioonide esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini saanud rühmades 4% ja 4,1% ning platseeborühmas 3,9% patsientidest. Enamik juhtudest olid kerged või mõõdukad ja ühestki tõsisest juhust ei teatatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetel isikutel ei täheldatud mingeid toksilisi toimeid ertuglifloosiini ühekordsete annustega kuni 300 mg ja korduvate annustega kuni 100 mg ööpäevas 2 nädala jooksul; üleannustamise potentsiaalseid ägedaid sümptomeid ega nähtusid ei tuvastatud.

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi toetavaid meetmeid (nt imendumata ravimi eemaldamine seedetraktist, kliiniline monitoorimine ja toetava ravi alustamine) vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile. Ertuglifloosiini eemaldamist hemodialüüsi abil ei ole uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitorid, ATC-kood: A10BK04.

Toimemehhanism

SGLT2 on põhiline transportvalk, mis vastutab glükoosi tagasiimendumise eest vereringesse glomerulaarfiltraadist. Ertuglifloosiin on tugev, selektiivne ja pöörduva toimega SGLT2 inhibiitor. Inhibeerides SGLT2, vähendab ertuglifloosiin filtreeritud glükoosi renaalset tagasiimendumist ja alandab glükoosi renaalset lävendit, seeläbi suurendades glükoosi eritumist uriiniga.

Farmakodünaamilised toimed

Glükoosi eritumine uriiniga ja uriini kogus

Pärast ertuglifloosiini ühekordset ja korduvat manustamist täheldati tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel annusest sõltuvat uriiniga erituva glükoosi hulga suurenemist. Annuse-vastuse

muldel viitab sellele, et ertuglifloosiini annused 5 mg ja 15 mg põhjustavad 2. tüüpi diabeediga patsientidel peaaegu maksimaalse glükoosi eritumise uriiniga (*urinary glucose excretion*, UGE), mis moodustab vastavalt 87% ja 96% maksimaalsest inhibeerimisest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nii glükeemilise kontrolli paranemine kui ka kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähenemine on 2. tüüpi diabeedi ravi lahutamatud osad.

Ertuglifloosiini on uuritud ainsa ravimina ja kombinatsioonis metformiiniga, sitagliptiiniga, sulfonüüluureaga, insuliiniga (koos metformiiniga või ilma), metformiini pluss sitagliptiiniga, metformiini pluss sulfonüüluureaga ja võrreldes sulfonüüluureaga (glimepiriid). Ertuglifloosiini on uuritud ka 2. tüüpi diabeediga ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Ertuglifloosiini glükeemilist efektiivsust ja ohutust on uuritud 7 mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas platseebo- või aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud III faasi kliinilises uuringus, milles osales 4863 2. tüüpi diabeediga patsienti, sh üks uuring 468 mõõduka neerukahjustusega patsiendil. Uuritavad jagunesid rassi järgi: 76,8% valgenahalised, 13,3% aasia päritolu, 5,0% mustanahalised ja 4,8% muud. Hispaania või latiino päritolu patsiendid moodustasid populatsioonist 24,2%. Patsientide keskmine vanus oli 57,8 aastat (vahemikus 21 aastat kuni 87 aastat), seejuures 25,8% patsientidest olid ≥ 65 -aastased ja 4,5% olid ≥ 75 -aastased.

Lisaks viidi läbi kardiovaskulaarsete tulemuste uuring (VERTIS CV). Uuringusse VERTIS CV kaasati 8246 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kinnitatud ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus, sh 1776 mõõduka neerukahjustusega patsienti. Uuring VERTIS CV hõlmas ka alamuuringuid, et hinnata teistele glükeemilistele ravidele lisatud ertuglifloosiini glükeemilist efektiivsust ja ohutust.

Glükeemiline kontroll

Monoteraapia

Ertuglifloosiini monoteraapia ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskeselises 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringus osales kokku 461 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt kontrollile dieedi ja füüsilise koormuse rakendamisel. Need patsiendid, kes ei saanud baasravina ühtegi hüperglükeemiavastast ravimit, randomiseeriti manustama 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 2).

Tabel 2. 26. nädala tulemused platseebokontrolliga ertuglifloosiini monoterapia uuringus*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Ravieelne (keskmine)	8,2	8,4	8,1
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,8	-1,0	0,2
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Kehakaal (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Ravieelne (keskmine)	94,0	90,6	94,2
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p < 0,001 platseeboga võrreldes.

[§] p < 0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Ertuglifloosiin lisatuna metformiinile

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalases platseebokontrolliga uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis metformiiniga, osales kokku 621 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt ravile ainult metformiiniga (≥ 1500 mg ööpäevas). Patsiendid randomiseeriti saama ravi 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini või platseeboga üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele (vt tabel 3).

Tabel 3. 26. nädala tulemused platseebokontrolliga uuringus, kus ertuglifloosiini kasutati kombinatsioonis metformiiniga*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Ravieelne (keskmine)	8,1	8,1	8,2
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Kehakaal (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Ravieelne (keskmine)	84,9	85,3	84,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele, ravieelse eGFR väärtusele, menopausistaatusele randomiseeritud harus ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p < 0,001 platseeboga võrreldes.

[§] p < 0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Aktiivse kontrolliga uuring ertuglifloosiin versus glimepiriid lisatuna metformiinile

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 52-nädalases aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis

metformiiniga osales kokku 1326 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt ravile ainult metformiiniga. Need patsiendid, kes olid saanud ainult metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas), randomiseeriti manustama 5 mg ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini või glimepiriidi üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele. Ravi glimepiriidiga alustati annusega 1 mg ööpäevas, mis tiitriti kuni maksimaalse annuseni 6 või 8 mg ööpäevas (sõltuvalt maksimaalselt lubatud annusest igas riigis) või maksimaalse talutava annuseni või vähendati annust, kui oli tarvis vältida või ravida hüpoglükeemiat. Glimepiriidi ööpäevane annus oli keskmiselt 3,0 mg (vt tabel 4.)

Tabel 4. 52. nädala tulemused aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi ertugliflosiini ja glimepiriidi lisamist metformiiniga piisavat kontrolli mittesaavutanud patsientide ravile*

	Ertugliflosiin 5 mg	Ertugliflosiin 15 mg	Glimepiriid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Ravieelne (keskmine)	7,8	7,8	7,8
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Kehakaal (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Ravieelne (keskmine)	87,9	85,6	86,8
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,0	-3,4	0,9
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] Mittehalvumusena deklareeriti kahepoolse 95% usaldusintervalli (CI) ülempiiri keskmine erinevus alla 0,3%.

[§] $p < 0,001$ glimepiriidiga võrreldes.

Faktoriaalne uuring ertugliflosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni kasutamisel lisaks metformiinile
 Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, milles hinnati 5 mg või 15 mg ertugliflosiini efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis 100 mg sitagliptiiniga võrreldes üksikkomponentidega, osales kokku 1233 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet. 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kes ei allunud piisavalt ainult metformiinile (≥ 1500 mg ööpäevas), randomiseeriti ühte viiest aktiivravi rühmast: 5 mg või 15 mg ertugliflosiini; 100 mg sitagliptiini; või 100 mg sitagliptiini kombinatsioonis 5 mg või 15 mg ertugliflosiiniga, mis manustati üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele (vt tabel 5).

Tabel 5. 26. nädala tulemused faktoriaalsest uuringust ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni lisamisel metformiinile võrreldes üksikkomponentidega*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Sitagliptiin 100 mg	Ertuglifloosiin 5 mg + sitagliptiin 100 mg	Ertuglifloosiin 15 mg + sitagliptiin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Ravieelne (keskmine)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga Ertuglifloosiin 5 mg-ga Ertuglifloosiin 15 mg-ga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3) -0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3) -0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Kehakaal (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Ravieelne (keskmine)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p < 0,001 kontrollrühmaga võrreldes.

[§] p < 0,001 võrreldes vastava ertuglifloosiini või sitagliptiini annusega (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Ertuglifloosiin lisatuna kombinatsioonravile metformiini ja sitagliptiiniga

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini ohutust ja efektiivsust, osales kokku 463 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt ravile metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja 100 mg sitagliptiiniga üks kord ööpäevas. Patsiendid randomiseeriti saama 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini või platseebot üks kord ööpäevas lisaks metformiini ja sitagliptiiniga põhiravi jätkamisele (vt tabel 6).

Tabel 6. 26. nädala tulemused metformiini ja sitagliptiini kombinatsioonile ertuglifloosiini lisamise uuringust*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Ravieelne (keskmine)	8,1	8,0	8,0
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Kehakaal (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Ravieelne (keskmine)	87,6	86,6	86,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p < 0,001 platseeboga võrreldes.

[§] < 0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Kombinatsioonravi ertuglifloosiini ja sitagliptiiniga

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga 26-nädalases uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis sitagliptiiniga, osales kokku 291 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei olnud piisavalt kontrollitav dieedi ja füüsilise koormusega. Need patsiendid, kes ei saanud ühtegi hüperglükeemiavastast ravimit, randomiseeriti saama 5 mg ertuglifloosiini või 15 mg ertuglifloosiini kombinatsioonis sitagliptiiniga (100 mg) või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 7).

Tabel 7. 26. nädala tulemused ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsioonravi uuringus*

	Ertuglifloosiin 5 mg + sitagliptiin	Ertuglifloosiin 15 mg + sitagliptiin	Platseebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Ravieelne (keskmine)	8,9	9,0	9,0
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Kehakaal (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Ravieelne (keskmine)	90,8	91,3	95,0
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N hõlmab kõik patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ja kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p < 0,001 platseeboga võrreldes.

[§] p < 0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Ertuglifloosiin täiendava kombinatsioonravina koos insuliiniga (koos metformiiniga või ilma)

Uuringu VERTIS CV 18-nädalases randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga glükeemilises alamuuringus randomiseeriti kokku 1065 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kinnitatud aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus, ja kelle glükeemiline

kontroll oli ebapiisav (hemoglobiin A1c [HbA1c] vahemikus 7% ja 10,5%) insuliinravi foonil annusega ≥ 20 ühikut ööpäevas (59% patsientidest said lisaks veel metformiini ≥ 1500 mg ööpäevas), saama 5 mg ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 8).

Tabel 8. 18. nädala tulemused insuliinile (koos metformiiniga või ilma) ertugliflosiini lisamise uuringust 2. tüüpi diabeediga patsientidel*

	Ertugliflosiin 5 mg	Ertugliflosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Ravieelne (keskmine)	8,4	8,4	8,4
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Kehakaal (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Ravieelne (keskmine)	93,8	92,1	93,3
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, insuliiniharule, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] $p < 0,001$ platseeboga võrreldes.

[§] $p < 0,001$ platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Ertugliflosiin täiendava kombinatsioonravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga

Uuringu VERTIS CV 18-nädalases randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga glükeemilises alamuuringus randomiseeriti kokku 330 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kinnitatud ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus, ja kelle glükeemiline kontroll ei olnud piisav (HbA1c vahemikus 7% ja 10,5%) metformiini (annuses ≥ 1500 mg ööpäevas) ja sulfonüüluurea ravi foonil, saama 5 mg ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 9).

Tabel 9. 18. nädala tulemused metformiinile ja sulfonüüluureale ertuglifloosiini lisamise uuringust 2. tüüpi diabeediga patsientidel*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Ravieelne (keskmine)	8,4	8,3	8,3
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Kehakaal (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Ravieelne (keskmine)	92,1	92,9	90,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p<0,001 platseeboga võrreldes.

[§] p<0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Mõõdukas neerukahjustus

26-nädalane platseebokontrolliga uuring

Ertuglifloosiini efektiivsust hinnati eraldi mõõduka neerukahjustusega (468 patsienti eGFR väärtusega ≥ 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m²) diabeedipatsientide uuringus.

HbA1c vähimruutude keskmised (95% CI) muutused võrreldes algväärtusega olid platseebo, 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini rühmades vastavalt -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) ja -0,41 (-0,56; -0,27). HbA1c vähenemised ertuglifloosiini rühmades ei erinenud oluliselt platseebost. Glükeemilise efektiivsuse eelnevalt määratletud analüüsi läbiviimist raskendas keelatud hüperglükeemiaavastaste ravimite samaaegne kasutamine. Järgnevas analüüsis, millest välistati isikud, kes kasutasid keelatud ravimeid, leiti, et 5 mg ertuglifloosiin ja 15 mg ertuglifloosiin olid seotud HbA1c platseebokorrigeeritud vähenemistega - vastavalt -0,14 (-0,36; 0,08) ja -0,33 (-0,55, -0,11) võrra.

18-nädalane platseebokontrolliga uuring

Uuringus VERTIS CV oli 1766-1 2. tüüpi diabeediga ja kinnitatud aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega patsiendil mõõdukas neerukahjustus (eGFR ≥ 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m²). Neist 1319 patsiendil oli eGFR ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², sh 879 patsienti, kes said ertuglifloosiini (vt tabel 10) ja 457 patsiendil oli eGFR ≥ 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m², sh 299 patsienti, kes said ertuglifloosiini.

Tabel 10. 18. nädala tulemused ertuglifloosiini uuringust 2. tüüpi diabeedi ja kardiovaskulaarse haigusega patsientidel ravieelse eGFR väärtusega ≥ 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Ravieelne (keskmine)	8,2	8,2	8,2
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Kehakaal (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Ravieelne (keskmine)	92,1	92,5	92,3
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p<0,001 platseeboga võrreldes.

Patsientidel, kelle eGFR väärtus oli ≥ 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m², oli 18. nädalaks HbA1c langus võrreldes ravieelse tasemega märkimisväärselt erinev platseebo ja 5 mg ertuglifloosiini puhul, kuid see ei erinenud oluliselt platseebo ja 15 mg ertuglifloosiini puhul.

Paastuglükoos plasmal

Kolmes platseebokontrolliga uuringus saavutati ertuglifloosiiniga statistiliselt oluline paastuglükoosi väärtuste langus. Ertuglifloosiini annustega 5 mg ja 15 mg olid platseebokorrigeeritud paastuglükoosi langused vastavalt 1,92 ja 2,44 mmol/l monoterapia korral, 1,48 ja 2,12 mmol/l lisamisel metformiinile ning 1,40 ja 1,74 mmol/l lisamisel metformiinile ja sitagliptiinile.

Ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga saavutati paastuglükoosi väärtuste oluliselt suurem langus võrreldes ainult sitagliptiini, ainult ertuglifloosiini või platseeboga. 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini kombinatsioon sitagliptiiniga andis täiendava paastuglükoosi väärtuste languse 0,46 kuni 0,65 mmol/l võrreldes ainult ertuglifloosiiniga või 1,02 kuni 1,28 mmol/l võrreldes ainult sitagliptiiniga. 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni korral olid platseebokorrigeeritud langused 2,16 ja 2,56 mmol/l.

Efektiivsus patsientidel, kelle ravieelne HbA1c $\geq 8\%$

Monoterapia uuringus, mis viidi läbi patsientidel, kelle ravieelsed HbA1c väärtused olid vahemikus 7...10,5% dieedi ja füüsilise koormuse foonil, saavutas ravieelse HbA1c $\geq 8\%$ patsientide alarühm platseebokorrigeeritud HbA1c vähenemised 1,11% ja 1,52% võrra vastavalt 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiiniga.

Uuringus, kus metformiinile lisati ertuglifloosiini patsientidel, kelle ravieelsed HbA1c väärtused olid vahemikus 7...10,5%, saavutas ravieelse HbA1c $\geq 9\%$ patsientide alarühm platseebokorrigeeritud HbA1c vähenemised 1,31% ja 1,43% võrra vastavalt 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiiniga.

Uuringus patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust metformiiniga ja kelle ravieelne HbA1c oli vahemikus 7,5...11%, saavutati patsientide alarühmas, kellel ravieelne HbA1c oli $\geq 10\%$, 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga HbA1c väärtuste vähenemised vastavalt 2,35% ja 2,66%, võrreldes 2,10%, 1,30% ja 1,82%-ga vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja ainult sitagliptiiniga.

Glükoosi väärtused pärast söömist

Monoteraapia uuringus saavutati ertuglifloosiini annustega 5 ja 15 mg statistiliselt olulised platseebokorrigeeritud vähenemised 2 tundi pärast einet määratud glükoosi väärtustes - vastavalt 3,83 ja 3,74 mmol/l.

Vererõhk

Kolmes 26-nädalases platseebokontrolliga uuringus langetas ertuglifloosiin süstoolset vererõhku. 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiiniga saavutati statistiliselt olulised platseebokorrigeeritud süstoolse vererõhu langused, mis jäid vastavalt vahemikesse 2,9 mmHg kuni 3,7 mmHg ja 1,7 mmHg kuni 4,5 mmHg.

52-nädalases glimepiriidi aktiivse kontrolliga uuringus olid 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini puhul saavutatud süstoolse vererõhu väärtuste langused võrreldes algväärtustega vastavalt 2,2 mmHg ja 3,8 mmHg, samas kui glimepiriidiga ravitud isikutel esines süstoolse vererõhu tõus võrreldes algväärtusega 1,0 mmHg võrra.

Alarühma analüüs

2. tüüpi diabeediga patsientidel, kes said ravi ertuglifloosiiniga, täheldati kliiniliselt olulisi HbA1c väärtuste langusi vanuse, soo, rassi, rahvuse, geograafilise piirkonna, ravieelse kehamassiindeksi, ravieelse HbA1c väärtuse ja 2. tüüpi diabeedi kestuse järgi määratletud alarühmades.

Kardiovaskulaarsed tulemused

Ertuglifloosiini toimet 2. tüüpi diabeediga ning kinnitatud aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanud patsientide kardiovaskulaarsele riskile hinnati uuringus VERTIS CV, mis oli mitmekeskuseline mitmerahvuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga juhupõhine uuring. Uuring võrdles oluliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular event*, MACE) saamise riski ertuglifloosiini ja platseebo vahel, kui neid lisati ja kasutati samaaegselt diabeedi ja aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse standardravidega.

Kokku randomiseeriti 8246 patsienti (platseebo N=2747, ertuglifloosiin 5 mg N=2752, ertuglifloosiin 15 mg N=2747) ja neid jälgiti mediaanselt 3 aasta jooksul. Keskmine vanus oli 64 aastat ja ligikaudu 70% olid meessoost.

Kõigil uuringupatsientidel oli ravieelselt ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeet (HbA1c suurem või võrdne 7%-ga). Keskmine 2. tüüpi diabeedi kestus oli 13 aastat, keskmine ravieelne HbA1c väärtus oli 8,2% ja keskmine eGFR oli 76 ml/min/1,73 m². Ravieelselt oli patsiente ravitud ühe (32%) või enama (67%) diabeediravimiga, sh metformiin (76%), insuliin (47%), sulfonüüluuread (41%), dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorid (11%) ja glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonistid (3%).

Peaaegu kõigil patsientidel (99%) oli ravieelselt kinnitatud aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus. Ligikaudu 24% patsientidest oli anamneesis südamepuudulikkus. Uuringu VERTIS CV esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese MACE (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, mitteletaalne müokardiinfarkt (*myocardial infarction*, MI) või mitteletaalne insult) tekkeni.

Ertuglifloosiin näitas MACE puhul platseeboga võrreldes mittehalvemust (vt tabel 11). Tulemused 5 mg ja 15 mg annuste puhul eraldi vastasid tulemustele, mis saavutati kombineeritud annuserühmades.

Ertuglifloosiiniga ravitud patsientidel oli hospitaliseerimise määr südamepuudulikkuse tõttu madalam kui platseeboga ravitud patsientidel (vt tabel 11 ja joonis 1).

Tabel 11. MACE ja selle komponentide ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs uuringust VERTIS CV*

Tulemusnäitaja [†]	Platseebo (N=2747)		Ertuglifosiin (N=5499)		Riskitiheduste suhe vs platseebo (CI) [‡]
	N (%)	Juhu määr (100 patsiendi-aasta kohta)	N (%)	Juhu määr (100 patsiendi-aasta kohta)	
MACE (CV surm, mitteletaalne MI või mitteletaalne insult)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Mitteletaalne MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Mitteletaalne insult	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
CV surm	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=patsientide arv, CI=usaldusvahemik, CV=kardiovaskulaarne, MI=müokardiinfarkt.

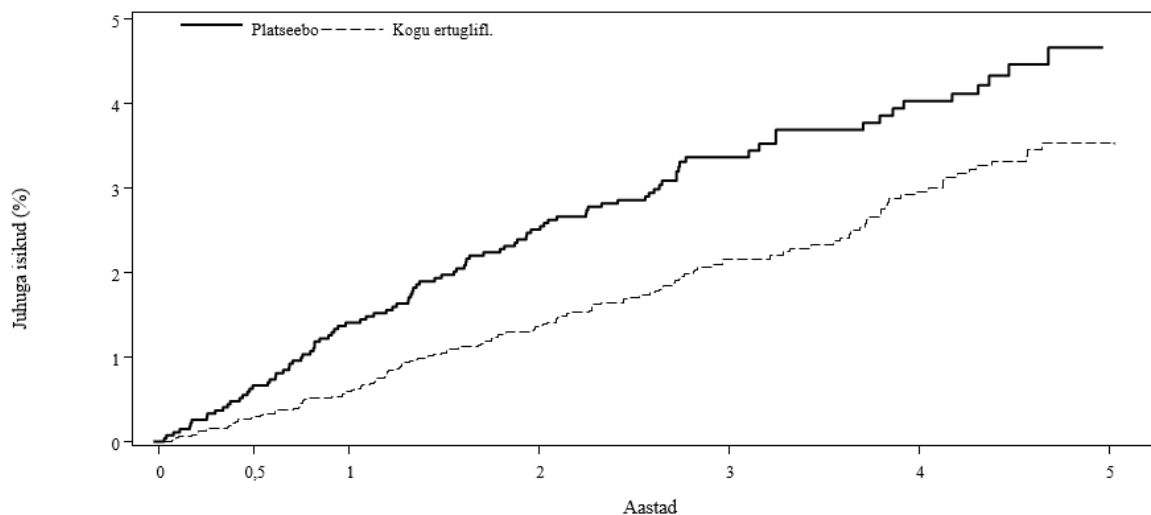
* ravikavatsusliku analüüsi kogum.

[†] MACEt hinnati isikutel, kes võtsid vähemalt ühe annuse uuringuravimit, ja isikutel, kes katkestasid ravi enne uuringu lõppu, tsenseeriti juhud, mis esinesid rohkem kui 365 päeva pärast uuringuravimi viimase annuse võtmist. Teisi tulemusnäitajaid hinnati, kasutades kõiki randomiseeritud isikuid ja juhte, mis esinesid mis tahes ajahetkel pärast uuringuravimi esimese annuse võtmist kuni viimase kontakti kuupäevani. Esimeste juhtude koguarvu analüüsiti kõigi tulemusnäitajate puhul.

[‡] MACE puhul on näidatud CI 95,6%, teiste tulemusnäitajate puhul on näidatud CI 95%.

[#]Ei hinnatud statistilise tähendusega, kuna see ei olnud osa eelnevalt määratletud järjestikuse testimise protseduurist.

Joonis 1: Aeg esimese südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseni



Ohustatud isikud							
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Kogu ertuglifloziin	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ertuglifloziiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldine sissejuhatus

Ertuglifloziini farmakokineetika on tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel sarnane. Tasakaaluseisundi keskmised plasma AUC ja C_{max} olid vastavalt 398 ng·h/ml ja 81 ng/ml ertuglifloziini 5 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel ja 1193 ng·h/ml ja 268 ng/ml ertuglifloziini 15 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel. Tasakaaluseisund saabub pärast 4- kuni 6-päevast ertuglifloziini manustamist üks kord ööpäevas. Ertuglifloziini farmakokineetika ei ole ajast sõltuv ning korduva annustamise järel akumuliseerub plasmas kuni 10...40% ertuglifloziinist.

Imendumine

Pärast 5 mg ja 15 mg ertuglifloziini ühekordse annuse suukaudset manustamist saabub ertuglifloziini maksimaalne kontsentratsioon (mediaanaeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni [T_{max}]) 1 tund pärast annuse manustamist tühja kõhuga. Ertuglifloziini plasma C_{max} ja AUC suurenevad annusega proportsionaalselt pärast 0,5 mg kuni 300 mg ühekordsete annuste manustamist ja pärast 1 mg kuni 100 mg korduvate annuste manustamist. Ertuglifloziini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 15 mg annuse manustamist on ligikaudu 100%.

Ertuglifloziini manustamine rasvarikka ja suure kalorisaldusega einega vähendab ertuglifloziini C_{max} 29% võrra ja pikendab T_{max} 1 tunni võrra, kuid ei muuda AUC väärtust võrreldes tühja kõhuga. Täheldatud toidu mõju ertuglifloziini farmakokineetikale ei peeta kliiniliselt oluliseks ning ertuglifloziini võib manustada koos toiduga või ilma. III faasi kliinilistes uuringutes manustati ertuglifloziini sõltumatult söögikordadest.

Ertuglifloziin on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) transporterite substraat.

Jaotumine

Ertuglifloosiini intravenoosse annuse keskmine tasakaaluseisundi jaotusruumala on 86 l. Ertuglifloosiini seonduvus plasmavalkudele on 93,6% ja see on sõltumatu ertuglifloosiini plasmakontsentratsioonidest. Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole seonduvus plasmavalkudele märkimisväärselt muutunud. Ertuglifloosiini vere/plasma kontsentratsioonide suhe on 0,66.

Ertuglifloosiin ei ole orgaaniliste anioontransporterite (OAT1, OAT3), orgaaniliste katioontransporterite (OCT1, OCT2) ega orgaaniliste anioone transportivate polüpeptiidide (OATP1B1, OATP1B3) substraat *in vitro*.

Biotransformatsioon

Ertuglifloosiini põhiline kliirensi mehhanism on metabolism. Ertuglifloosiini peamine metaboolne rada on UGT1A9 ja UGT2B7 poolt vahendatud O-glükuroniseerimine kaheks glükuroniidiks, mis kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Ertuglifloosiini CYP-vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on minimaalne (12%).

Eritumine

Süsteemne plasma kliirens pärast 100 µg annuse intravenooset manustamist oli keskmiselt 11 l/h. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli normaalne neerufunktsioon, oli populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel hinnanguliselt 17 tundi. Pärast [¹⁴C]-ertuglifloosiini lahuse suukaudset manustamist tervetele isikutele eritus rooja ja uriiniga vastavalt ligikaudu 41% ja 50% ravimiga seotud radioaktiivsusest. Vaid 1,5% manustatud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul ertuglifloosiinina ja 34% roojaga muutumatul kujul ertuglifloosiinina, mis tõenäoliselt tuleneb glükuroniidmetaboliitide eritumisest sapiga ning järgnevast hüdrolyüsist algravimiks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

I faasi kliinilise farmakoloogia uuringus 2. tüüpi diabeediga ja kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (määratud eGFR järgi) patsientidel suurenes ertuglifloosiini AUC pärast 15 mg ertuglifloosiini ühekordse annuse manustamist keskmiselt $\leq 1,7$ korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Sellist ertuglifloosiini AUC suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Puudusid kliiniliselt olulised erinevused ertuglifloosiini C_{max} väärtustes erineva neerufunktsiooni seisundiga rühmades. 24 tunni jooksul uriiniga eritunud glükoosi hulk vähenes koos neerukahjustuse raskusastme tõusuga (vt lõik 4.4). Ertuglifloosiini seondumine plasmavalkudega ei olnud neerukahjustusega patsientidel häiritud.

Maksakahjustus

Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) ei põhjustanud ertuglifloosiini ekspositsiooni suurenemist. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega vähenes ertuglifloosiini AUC ligikaudu 13% võrra ja C_{max} vähenes ligikaudu 21% võrra. Sellist ertuglifloosiini ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Puudub kliiniline kogemus Child-Pugh klass C (raske) maksakahjustusega patsientidega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei olnud ertuglifloosiini seondumine plasmavalkudele häiritud.

Lapsed

Lastel ei ole ertuglifloosiiniga uuringuid läbi viidud.

Vanuse, kehakaalu, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei oma patsiendi vanus, kehakaal, sugu ja rass kliiniliselt olulist mõju ertuglifloosiini farmakokineetikale.

Ravimikoostoimed

Ertuglifloosiini hindamine in vitro

Ertuglifloosiin ja ertuglifloosiini glükuroniidid ei inhibeerinud ega inaktiveerinud *in vitro* uuringutes CYP ensüüme 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ja 3A4 ning ei indutseerinud CYP ensüüme 1A2, 2B6 ja 3A4. Ertuglifloosiin ja ertuglifloosiini glükuroniidid ei inhibeerinud UGT 1A6, 1A9 ega 2B7 aktiivsust *in vitro*. Ertuglifloosiin oli UGT 1A1 ja 1A4 nõrk inhibiitor *in vitro* suuremate kontsentratsioonide juures, mis ei ole kliiniliselt asjakohased. Ertuglifloosiini glükuroniididel puudus mõju nendele isovormidele. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertuglifloosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide, mille eliminatsioon toimub nende ensüümide vahendusel, farmakokineetikat.

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides ei inhibeeri ertuglifloosiin ja ertuglifloosiini glükuroniidid *in vitro* märkimisväärselt P-gp, OCT2, OAT1 või OAT3 transportereid ega transportivaid polüpeptiide OATP1B1 ja OATP1B3. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertuglifloosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide, mis on nende transportvalkude substraadid, farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Korduvannuse toksilisuse uuringud on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel vastavalt kuni 13, 26 ja 39 nädala jooksul. Toksilisuse nähud, mis loeti kahjulikeks, avaldusid üldiselt ekspositsioonide juures, mis olid suuremad või võrdsed 77-kordse seundumata ekspositsiooniga inimesel (AUC) maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas. Enamasti oli toksilisus kooskõlas farmakoloogilise toimega, mis on seotud glükoosi eritumisega uriiniga ning hõlmas kehakaalu ja keharasvade vähenemist, suurenenud toidutarbimist, kõhulahtisust, dehüdratsiooni, seerumi glükoosisisalduse vähenemist ja teiste seeruminäitajate suurenemist, mis kajastavad valguainevahetuse ja glükoneogeneesi suurenemist, elektrolüütide tasakaaluhäireid ja muutusi urineerimises, nagu polüuuria, glükosuuria ja kaltsiuria. Glükosuuria ja/või kaltsiuriaga seotud mikroskoopilisi muutusi täheldati üksnes närilistel, need hõlmasid neerutuubulite laienemist, neerupealiste glomeruloostsooni hüpertroofiat (rotid) ja trabekulaarse luu osakaalu suurenemist (rotid). Kui välja arvata oksendamine, ei täheldatud koertel toksilisi leide annusetasemel, mis ületas 379-kordselt inimese seundumata ekspositsiooni (AUC) maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas.

Kartsinogeensus

2-aastases hiirte kartsinogeensusuuringus manustati ertuglifloosiini suukaudselt sondi abil annustes 5, 15 ja 40 mg/kg ööpäevas. Ertuglifloosiiniga seotud neoplastilisi leidusid ei esinenud kuni annusteni 40 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 41 korda suurem kui seundumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas). 2-aastases kartsinogeensusuuringus manustati rottidele suusondi kaudu annuseid 1,5, 5 ja 15 mg/kg ööpäevas. Ertuglifloosiiniga seotud neoplastiliste leidude hulka kuulus healoomulise neerupealise medullaarse feokromotsütoomi esinemissageduse suurenemine isastel rottidel, kes said ravimit annuses 15 mg/kg ööpäevas. Leiti, et see tulenes süsivesikute imendumishäirest, mille tagajärjeks olid kaltsiumi homöostaasi muutused ning seda ei peeta inimese puhul asjakohaseks riskiks. Täheldatavat toimet mitteavaldava taseme (*no-observed-effect level*, NOEL) piirväärtuseks oli neoplaasia puhul 5 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 16 korda suurem kui seundumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas).

Mutageensus

Ertuglifloosin ei olnud mutageenne ega klastogeneenne mikroobse pöördmutatsiooni katses metaboolse aktivatsiooniga või ilma, *in vitro* tsütogeneetika testis (inimese lümfotsüütidel) ja *in vivo* roti mikrotoomade uuringus.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel läbi viidud fertiilsuse ja embrüonaalse arengu uuringus manustati isastele ja emastele rottidele ertuglifloosiini annuseid 5, 25 ja 250 mg/kg ööpäevas. Mõju fertiilsusele ei täheldatud annusega 250 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 386 korda suurem kui seondumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas). Ertuglifloosin ei kahjustanud rottide ja küülikute arengut emasloomade ekspositsioonide juures, mis vastasid AUC põhjal 239- ja 1069-kordsel ekspositsioonile inimesel maksimaalse kliinilise annusega 15 mg ööpäevas. Emasloomale toksilise annuse kasutamisel rottidel (250 mg/kg ööpäevas) täheldati loote elujõulisuse vähenemist ja vistseraalsete vääraarengute esinemissageduse suurenemist emaslooma ekspositsioonidel, mis ületasid 510-kordselt maksimaalset kliinilist annust 15 mg ööpäevas.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati postnataalse kasvu ja arengu pidurdumist rottidel, kellele manustati ertuglifloosiini 6. gestatsioonipäevast kuni 21. laktatsioonipäevani annuses ≥ 100 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal hinnanguliselt 239-kordne ekspositsioon võrreldes inimesel maksimaalse kliinilise annusega 15 mg ööpäevas täheldatuga). Suguline küpsemine hilines mõlemal sool annusetasemel 250 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal hinnanguliselt 620-kordne seondumata ekspositsioon võrreldes inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas täheldatuga).

Kui ertuglifloosiini manustati juveniilsetele rottidele 21. kuni 90. postnataalsel päeval, perioodil, mil neerude areng vastab inimese raseduse teise trimestri lõpule ja kolmandale trimestrile, täheldati neerude massi suurenemist, neeruvaagnate ja -tuubulite laienemist ning neerutuubulite mineralisatsiooni ekspositsioonidel, mis AUC põhjal ületasid 13-kordselt maksimaalset kliinilist annust 15 mg ööpäevas. Toimeid luudele (lühem reieluu pikkus, reieluu trabekulaarse koe suurenemine) ning puberteeti edasilükkavat mõju täheldati ekspositsioonidel, mis AUC põhjal ületasid 817-kordselt maksimaalset inimestele soovitatavat annust 15 mg ööpäevas. Toimed neerudele ja luudele ei olnud täielikult pöörduvad pärast 1-kuulist taastumisperioodi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos 2910/6 (E464)
Laktoosmonohüdraat
Makrogool 3350 (E1521)
Triatsetiin (E1518)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC/PA/alumiinium blistrid.

Pakendid 14, 28, 30, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletiga perforatsioonita blistrites.

Pakendid 30x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforatsiooniga üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

STEGLATRO 5 mg KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertugliflosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 5 mg ertugliflosiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Steglatro 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
STEGLATRO 5 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglatro 5 mg tabletid
ertugliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

STEGLATRO 15 mg KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertugliflosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 15 mg ertugliflosiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Steglatro 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
STEGLATRO 15 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglatro 15 mg tabletid
ertugliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid Ertuglifloosiin (*ertugliflozinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Steglatro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Steglatro võtmist
3. Kuidas Steglatro't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Steglatro't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Steglatro ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Steglatro

Steglatro sisaldab toimeainet ertuglifloosiini.

Steglatro kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitoriteks.

Milleks Steglatro't kasutatakse

- Steglatro alandab veresuhkru taset 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel (vanuses 18 aastat ja vanemad).
- See võib aidata ennetada ka südamepuudulikkust 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.
- Steglatro't saab kasutada eraldi või koos mõne teise veresuhkru taset alandava ravimiga.
- Steglatro võtmise ajal peate te jätkuvalt järgima oma füüsilise koormuse plaani ja toitumiskava.

Kuidas Steglatro toimib

Ertuglifloosiin blokeerib neerudes SGLT2 valgu. See põhjustab veresuhkru eritumise uriiniga.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on seisund, mille korral teie kehas ei toodeta piisavalt insuliini või kui teie kehas toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui peaks. See toob kaasa kõrge suhkruisalduse teie veres. Kui see juhtub, võib see viia tõsiste meditsiiniliste probleemideni, nagu südamehaigus, neeruhaigus, nägemiskaotus ja verevarustuse häired.

2. Mida on vaja teada enne Steglatro võtmist

Steglatro't ei tohi võtta

- kui olete ertuglifloosiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Steglatro võtmist ja selle võtmise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on probleeme neerudega. Teie arst võib teha vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi teie neerud töötavad;
- kui teil on või on olnud kuseteede infektsioone;
- kui teil on või on olnud tupe või peenise pärmseeninfektsioone;
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. Steglatro't ei tohi kasutada selle seisundi raviks, kuna see võib nendel patsientidel suurendada diabeetilise ketoatsidoosi riski;
- kui te võtate teisi suhkurtõve ravimeid; teatud ravimite kasutamisel võib teil tõenäolisemalt tekkida veresuhkru madal tase;
- kui teil võib olla dehüdratsiooni (veetustumise) risk (näiteks kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriiniväljutamist [diureetikumid] või langetavad vererõhku või kui te olete üle 65-aastane). Uurige arstilt, kuidas dehüdratsiooni ära hoida;
- kui teil esineb kiire kehakaalu langus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, liigne janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus või kui teie uriini või higi lõhn on muutunud, pöörduge koheselt oma arsti poole või lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad viidata diabeetilisele ketoatsidoosile - see on seisund, mis võib tekkida suhkurtõve korral, kui teie uriinis või veres on suurenenud ketokehade tase; seda saab kindlaks teha analüüsidega. Diabeetilise ketoatsidoosi tekkerisk võib olla suurenenud pikaajalisel paastumisel, liigsel alkoholitarbimisel, dehüdratsiooni korral, insuliini annuse järsul vähendamisel või insuliinivajaduse suurenemisel seoses kirurgilise operatsiooni või tõsise haigusega.

Tähtis on regulaarselt kontrollida oma jalgade seisundit ja pidada kinni kõigist jalahooldusealastest soovistest, mille tervishoiutöötaja teile on andnud.

Kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige otsekohe oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid raske või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

Kui seda ravimit kasutatakse koos insuliiniga või ravimitega, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärdest, on võimalik veresuhkru taseme langus (hüpoglükeemia). Teie arst võib vähendada teie insuliini või teise ravimi annust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Glükoos uriinis

Tulenevalt selle ravimi toimemehhanismist on selle ravimi kasutamise ajal teie uriinianalüüs positiivne suhkru (glükoosi) suhtes.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastased lapsed ja noorukid ei tohi seda ravimit võtta. On teadmata, kas see ravim on ohutu ja efektiivne, kui seda kasutatakse alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Steglatro

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eeskätt rääkige oma arstile:

- kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriiniväljutamist (diureetikumid);
- kui te kasutate teisi ravimeid, mis alandavad teie veresuhkrut, nagu insuliin või ravimid, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärdest.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige sellest oma arstile.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Steglatro kahjustab teie sündimata last. Kui olete rase, rääkige oma arstiga, kuidas on kõige parem hoida veresuhkru taset kontrolli all sel ajal, kui olete rase. Ärge kasutage Steglatro't, kui te olete rase.

Ei ole teada, kas Steglatro eritub rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kuidas on kõige parem toita teie last, kui te võtate Steglatro't. Ärge kasutage Steglatro't, kui te toidate last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võib selle ravimi võtmisel kombinatsioonis insuliiniga või ravimitega, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärmeist, esineda veresuhkrutaseme liigset langust (hüpoglükeemiat), mis võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu värisemine, higistamine ja nägemishäired ning mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega kasutage mingeid tööriistu või masinaid, kui teil esineb Steglatro võtmise ajal pearinglust.

Steglatro sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Steglatro sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Steglatro't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Steglatro algannus on üks 5 mg tablett iga päev. Teie arst otsustab, kas suurendada teie annust 15 mg-ni.
- Teie arst määrab teile õige annuse. Ärge muutke oma annust, välja arvatud juhul kui arst on seda teile soovitanud.

Kuidas seda ravimit võetakse

- Neelake tablett alla; kui teil on raskusi neelamisega, võite tableti purustada või peenestada.
- Võtke üks tablett igal hommikul. Püüdke see võtta alati samal kellaajal; see aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.
- Võite võtta tableti koos toiduga või ilma.
- Steglatro võtmise ajal peate te jätkuvalt kinni pidama oma füüsilise koormuse plaanist ja toitumiskavast.

Kui te võtate Steglatro't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Steglatro't, rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Kui te unustate Steglatro't võtta

See, mida teha, kui te unustate tableti võtta, sõltub sellest, kui palju aega on jäänud järgmise annuseni:

- Kui järgmise annuseni on jäänud 12 tundi või rohkem, võtke Steglatro annus niipea, kui see teile meenub. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuseni on jäänud vähem kui 12 tundi, jätke unustatud annus vahele. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Steglatro võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Veresuhkru tasemed võivad tõusta, kui lõpetate selle ravimi võtmise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe oma arsti poole või lähimasse haiglasse, kui teil on mõni järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest:

Diabeetiline ketoatsidoos (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

Need on diabeetilise ketoatsidoosi nähud (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

- ketokehade taseme tõus uriinis või veres
- kiire kehakaalu langus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- liigne janu
- sügav ja kiire hingamine
- segasus
- ebatavaline unisus või väsimus
- magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus, uriini või higi lõhna muutus

See võib esineda sõltumata vere glükoosisisaldusest. Teie arst võib otsustada ajutiselt või püsivalt lõpetada teie ravi Steglatro'ga.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit ehk Fournier' gangreen (teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede tõsine infektsioon (sümptomite kohta vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui te märkate mis tahes eespool loetletud kõrvaltoimet, pöörduge koheselt oma arsti poole või lähimasse haiglasse.

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole, kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

Kuseteede infektsioon (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

Kuseteede infektsiooni nähud on:

- põletav tunne urineerimisel;
- häguse välimusega uriin;
- valu vaagnas või selja keskosas (kui põletik haarab neerusid).

Ehkki neid esineb vaid aeg-ajalt, palun rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib palavik või te näete oma uriinis verd.

Dehüdratsioon (keha liigne vedelikukaotus; sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

Dehüdratsiooni sümptomiteks on:

- suukuivus
- pearinglus-, joobnud või nõrk tunne, eriti püsti tõustes
- minestamine

Teil võib tõenäolisemalt tekkida dehüdratsioon:

- kui teil on probleeme neerudega
- kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriini tootmist (diureetikume) või langetavad vererõhku
- kui te olete 65-aastane või vanem

Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia; sage)

Teie arst räägib teile, kuidas ravida madalat veresuhkrut ning mida teha, kui teil tekib mõni allpool loetletud sümptomitest või nähtudest. Arst võib vähendada teie insuliini või teise suhkurtõve ravimi annust.

Madala veresuhkru taseme korral võivad esineda järgmised nähud ja sümptomid:

- peavalu
- uimasus
- ärrituvus
- näljatunne
- pearinglus
- segasus
- higistamine
- närvilisus
- nõrkus
- kiire südame löögisagedus

Kui märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest, pöörduge niipea kui võimalik oma arsti poole.

Muud kõrvaltoimed Steglatro võtmise ajal:

Väga sage

- tupe pärmseeninfektsioon (soor)

Sage

- peenise pärmseeninfektsioon
- muutused urineerimises, sh tugev tung sagedamini urineerida, suuremad uriini kogused või õine urineerimine
- janu
- sügelus tupes
- vereanalüüsides võib esineda vere ureasisalduse muutus
- vereanalüüsides võib esineda muutusi üldkolesterooli ja nn halva kolesterooli, mida nimetatakse madala tihedusega lipoproteiinide (LDL)-kolesterooliks (see on teatud tüüpi rasv teie veres), tasemetes
- vereanalüüsides võib esineda punaste vereliblede hulga (seda nimetatakse hemoglobiiniks) muutusi

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- vereanalüüsides võib esineda neerufunktsiooniga seotud muutusi (nt kreatiniin)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Steglatro't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või sellel on märke avamisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Steglatro sisaldab

- Toimeaine on ertuglifloosin.
 - Üks Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 5 mg ertuglifloosinile.
 - Üks Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 15 mg ertuglifloosinile.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E460), laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat (E470b).
 - Tableti kate: hüpromelloos 2910/6 (E464), laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), makrogool 3350 (E1521), triatsetiin (E1518), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Steglatro välja näeb ja pakendi sisu

- Steglatro 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad, 6,4 x 6,6 mm, kolmnurgakujulised, ühel küljel on pimetrükk „701“ ja teine külg on sile.
- Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on punased, 9,0 x 9,4 mm, kolmnurgakujulised, ühel küljel on pimetrükk „702“ ja teine külg on sile.

Steglatro on saadaval alumiinium/PVC/PA/alumiinium blistrites. Pakendi suurused on 14, 28, 30, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites ja 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.