

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

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 5 mg ertugliflosiini (ertugliflosiin-L-püroglutaamhappega).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 28 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg ertugliflosiini (ertugliflosiin-L-püroglutaamhappega).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

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 glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi diabeediga 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

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

(Uuringute tulemusi kombinatsioonide ja mõju kohta glükeemilisele kontrollile vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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

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

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 60 ml/min/1,73 m² või kreatiniini kliirens (CrCl) on alla 60 ml/min (vt lõik 4.4).

Ravi Steglatro'ga tuleb lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² või CrCl on püsivalt alla 45 ml/ml.

Steglatro't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) patsientidel või dialüüsi saavatel patsientidel, sest see ravim ei ole eeldatavasti nendel patsientidel efektiivne.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole ertugliflosiini annuse muutmine vajalik. Ertugliflosiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel; neil patsientidel ei ole seda soovitatav kasutada (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65-aastased)

Ertugliflosiini annuse kohandamine vastavalt vanusele ei ole soovitatav. Arvestada tuleb neerufunktsiooniga ja ringleva veremahu vähenemise riskiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Steglatro kasutamise kogemus ≥ 75-aastastel patsientidel on piiratud.

Lapsed

Ertugliflosiini 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.

Hüpotensioon/vähenenud veremaht

Ertugliflosiin 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 toimemehhanismist indutseerib ertugliflosiin 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 ertugliflosiini kasutavate patsientide ringleva vere mahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed uuringud, sh hematokrit) ja elektrolüütide tasakaalu. Tuleb kaaluda ertugliflosiini 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 ning juhtudest on teatatud ka ertugliflosiini kliinilistes uuringutes. 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 ertugliflosiini suuremate annuste kasutamisel.

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

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

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud suure kirurgilise operatsiooni teostamiseks või tõsise ägeda haigusseisundi tõttu. Mõlemal juhul võib ravi ertugliflosiiniga taasalustada niipea kui patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne ravi alustamist ertugliflosiiniga 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

Käimasolevas kliinilises uuringus lisati ertuglifloosiin olemasolevale ravile patsientidel, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja anamneesis diagnoositud kardiovaskulaarne haigus. Ertuglifloosiiniga ravi saanud patsientidel täheldati ligikaudu 1,2...1,6-kordset alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsiooni juhtude sagenemist. Ka pikaajalistes kliinilistes uuringutes teise SGLT2 inhibiitoriga on täheldatud alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsiooni juhtude sagenemist. Kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole teada, mistõttu on ka riskitegurid (välja arvatud üldised amputatsiooni riskitegurid) teadmata.

Enne ravi alustamist ertuglifloosiiniga tuleb hinnata patsiendi anamneesis leiduvaid tegureid, mis võivad suurendada amputatsiooni riski. Ettevaatusabinõuna tuleb kaaluda suurema amputatsiooniohuga patsientide hoolikat jälgimist ja nõustada patsiente rutiinse ennetava jalahoolduse ja piisava hüdreerituse tagamise tähtsuse teemal. Samuti võib kaaluda ertuglifloosiiniga ravi lõpetamist patsientidel, kellel tekivad amputatsioonieelsed seisundid, nagu alajäseme nahahaavand, infektsioon, osteomüeliit või gangreen.

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Ravi Steglatro'ga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on alla 60 ml/min. Ravi Steglatro'ga tuleb efektiivsuse vähenemise tõttu lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² või CrCl on püsivalt alla 45 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.

Hüpoglükeemia tekkimine kasutamisel koos insuliini ja insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega
Ertuglifloosiin võib suurendada hüpoglükeemia riski, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini ja/või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpoglükeemiat (vt lõik 4.8). Seetõttu võib olla vajalik kasutada kombinatsioonis ertuglifloosiiniga insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine väiksemaid annuseid, et minimeerida hüpoglükeemia riski (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Ertuglifloosiin 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. Kuseteede infektsioonide esinemissagedused ei erinenud märkimisväärselt 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini rühmades (4,0% ja 4,1%) ning platseeborühmas (3,9%). Enamus juhtudest olid kerged või mõõdukad ning tõsistest juhtudest ei teatatud. 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. 65-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said ravi ertuglifloosiniga, esines ringleva veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel. Neerukahjustusega eakatel patsientidel on ertuglifloosini efektiivsus eeldatavasti vähenenud (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Südamepuudulikkus

Kogemus *New York Heart Association* (NYHA) järgi I...II staadiumi südamepuudulikkuse korral on piiratud; ertuglifloosini kliinilistes uuringutes puudub kogemus NYHA III...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 anhüdroglütsitooli (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

Need tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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 hüpoglükeemiat. Ertuglifloosin võib suurendada hüpoglükeemia 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 toimel.

Rifampiini (UGT ja CYP indutseerija) korduvate annuste manustamine vähendab ertuglifloosiini AUC ja 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, fenütoiin, fenobarbitaal) puhul ei ole oodata kliiniliselt olulist toimet.

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

Ertuglifloosiini toimed teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale

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

Simvastatiini samaaegsel manustamisel ertuglifloosiiniga 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 OATP inhibeerimise teel ertuglifloosiini poolt. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt oluliseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ertuglifloosiini kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsete tulemuste põhjal võib ertuglifloosiin kahjustada renaalset arengut ja küpsemist (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi Steglatro't 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 vastündinule/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 hüpotlükeemia 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

Steglatro 5 mg ja 15 mg platseebokontrolliga uuringute kokkuvõte

Põhiline ohutushinnang hõlmas kolme 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringut. Ühes uuringus kasutati ertuglifloosiini monoteerapiana 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 vulvovaginaalne seeninfektsioon ning teised naiste suguelundite seeninfektsioonid. Tõsist diabeetilist ketoatsidoosi esines harva. Vt esinemissageduste kohta lõigust „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool loetletud kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. 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

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	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	Hüpopglükeemia* ^{††}
Harv	Diabeetiline ketoatsidoos* [†]
Vaskulaarsed häired	
Sage	Ringleva veremahu vähenemine* [†]
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Rohke urineerimine [‡]
Aeg-ajalt	Düsuuria, kreatiniini 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 [¶] , hemoglobiinisisalduse 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 ravieelsega 5 mg ertugliflosiini ja 15 mg ertugliflosiini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: LDL-kolesterool 5,8% ja 8,4% *versus* 3,2%; üldkolesterool 2,8% ja 5,7% *versus* 1,1%; kuid HDL-kolesterooli puhul 6,2% ja 7,6% *versus* 1,9%. Mediaansed protsentuaalsed muutused võrreldes ravieelsega 5 mg ja 15 mg ertugliflosiini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: triglütseriidid -3,9% ja -1,7% *versus* 4,5%.

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

^{¶¶} Isikute protsent, kellel esines mis tahes ajahetkel BUN väärtuse suurenemine $\geq 50\%$ ja $>ULN$ väärtuse, oli arvuliselt suurem 5 mg ertugliflosiini rühmas ja suurem 15 mg ertugliflosiini rühmas (vastavalt 7,9% ja 9,8%) võrreldes platseeborühmaga (5,1%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ringleva veremahu vähenemine

Ertugliflosiin 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, sünnkoop, hüpotensioon ja ortostaatiline hüpotensioon) esinemissagedus väike

(< 2%) ning ei erinenud märkimisväärselt ertugliflosiini 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 ertugliflosiini rühmades suurem kui võrdlusrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Isikutel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m², olid esinemissagedused 5 mg ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini 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%.

Hüpoplükeemia

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

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

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

Diabeetiline ketoatsidoos

Kliinilise programmi raames tuvastati ketoatsidoos 3 ertugliflosiiniga ravitud patsiendil 3409-st (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 ertugliflosiiniga 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.

Ertugliflosiiniga ravitud patsientidel võib esineda neerudega seotud kõrvaltoimeid (nt äge neerupuudulikkus, neerukahjustus, äge prerenaalne puudulikkus), eeskätt mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellel neerudega seotud kõrvaltoimete esinemissagedused 5 mg ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini ja platseeboravi saanud patsientidel olid vastavalt 2,5%, 1,3% ja 0,6%.

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 3,0% naistest, kes said vastavalt 5 mg ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini ja platseeboravi. Naistel esines ravi katkestamist suguelundite seeninfektsiooni tõttu 0,6% ja 0% patsientidest, kes said ravi vastavalt ertugliflosiini 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 ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini 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 ertugliflosiini ja platseeboga. Harvadel juhtudel teatati fimoosist ja mõnikord teostati ümberlõikus (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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 mudel 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

Ertuglifloosiini efektiivsust ja ohutust on uuritud 7 mitmekeskuselises 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.

Ertuglifloosiini on uuritud ainsa ravimina ja kombinatsioonis metformiiniga ja/või dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitoriga. Ertuglifloosiini on uuritud ka mõõduka neerukahjustusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel, kellel juba on raviskeemis muu diabeediravim, sh insuliin või sulfonüüluurea preparaat.

Monoteraapia

Ertuglifloosiini monoteraapia ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 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 ertuglifloosini, 15 mg ertuglifloosini või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 2).

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

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 ravile, 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).

Ertuglifloosin lisatuna metformiinile

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalases platseebokontrolliga uuringus, milles hinnati ertuglifloosini 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 ertuglifloosini, 15 mg ertuglifloosini või platseeboga üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele (vt tabel 3).

Tabel 3. 26. nädala tulemused platseebokontrolliga uuringus, kus Steglatro't kasutati kombinatsioonis metformiiniga*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 ravile, ajale, varasematele hüperglükeemiavastaste ravimitele (metformiini monoterapia või metformiin + muu AHA), ravieelse eGFR väärtusele (pidev), menopausistaatusele randomiseeritud harus (mehed, premenopausis naised, perimenopausis või < 3 aastat postmenopausis naised, ≥ 3 aastat postmenopausis naised) 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 ertugliflosiin versus glimepiriid lisatuna metformiinile

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 52-nädalases aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, milles hinnati ertugliflosiini 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 hüperglükeemiat. Glimepiriidi ööpäevane annus oli keskmiselt 3,0 mg (vt tabel 4.)

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

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 ravile, ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele (mono- või kaksikravi), ravieelse eGFR väärtusele (pidev) ja aja interaktsioonile ravi järgi. Aeg loeti rühmitavaks tunnuseks.
- ‡ Mittehalvemusena deklareeriti kahepoolse 95% usaldusintervalli (CI) ülempiiri keskmine erinevus alla 0,3%.
- § $p < 0,001$ glimepiriidiga võrreldes.

Faktoriaalne uuring ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni kasutamisel lisaks metformiinile
 Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, milles hinnati 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini 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 ertuglifloosiini; 100 mg sitagliptiini; või 100 mg sitagliptiini kombinatsioonis 5 mg või 15 mg ertuglifloosiiniga, mis manustati üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele (vt tabel 5).

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

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptiin 100 mg	Steglatro 5 mg + sitagliptiin 100 mg	Steglatro 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				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Steglatro 5 mg-ga				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Steglatro 15 mg-ga					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)					
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				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)					

- * N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.
- † Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ravile, 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 Steglatro lisamise uuringust*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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 ravile, ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele.

‡ p < 0,001 platseeboga võrreldes.

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 longituudumudeli alusel, sh vastavalt ravile, 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).

Mõõdukas neerukahjustus

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 ertugliflosiini rühmades ei erinenud oluliselt platseebost. Glükeemilise efektiivsuse eelnevalt määratletud analüüsi läbiviimist raskendas keelatud hüperglükeemiavastaste ravimite samaaegne kasutamine. Järgnevas analüüsis, millest välistati isikud, kes kasutasid keelatud ravimeid, leiti, et 5 mg ertugliflosiin ja 15 mg ertugliflosiin olid seotud HbA1c platseebokorrigeeritud vähenemistega - vastavalt -0,14 (-0,36; 0,08) ja -0,33 (-0,55, -0,11) võrra.

Paastuglükoos plasmal

Kolmes platseebokontrolliga uuringus saavutati ertugliflosiiniga statistiliselt oluline paastuglükoosi väärtuste langus. Ertugliflosiini 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.

Ertugliflosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga saavutati paastuglükoosi väärtuste oluliselt suurem langus võrreldes ainult sitagliptiini, ainult ertugliflosiini või platseeboga. 5 mg või 15 mg ertugliflosiini kombinatsioon sitagliptiiniga andis täiendava paastuglükoosi väärtuste languse 0,46 kuni 0,65 mmol/l võrreldes ainult ertugliflosiiniga või 1,02 kuni 1,28 mmol/l võrreldes ainult sitagliptiiniga. 5 mg või 15 mg ertugliflosiini 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 ertugliflosiiniga.

Uuringus, kus metformiinile lisati ertugliflosiini patsientidel, kelle ravieelsed HbA1c väärtused olid vahemikus 7,0...10,5%, saavutas ravieelse HbA1c \geq 9% patsientide alarühm platseebokorrigeeritud HbA1c vähenemised 1,31% ja 1,43% võrra vastavalt 5 mg ja 15 mg ertugliflosiiniga.

Uuringus patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust metformiiniga ja kelle ravieelne HbA1c oli vahemikus 7,5...11,0%, saavutati patsientide alarühmas, kellel ravieelne HbA1c oli \geq 10%, 5 mg või 15 mg ertugliflosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga HbA1c väärtuste vähenemised vastavalt 2,35% ja 2,66%, võrreldes 2,10%, 1,30% ja 1,82%-ga vastavalt 5 mg ertugliflosiini, 15 mg ertugliflosiini ja ainult sitagliptiiniga.

Glükoosi väärtused pärast söömist

Monoterapia uuringus saavutati ertugliflosiini 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 ertugliflosiin süstoolset vererõhku. 5 mg ja 15 mg ertugliflosiiniga 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 ertugliflosiini ja 15 mg ertugliflosiini 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 ertugliflosiiniga, 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.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ertuglifloosiniga 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

Ertuglifloosini 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 ertuglifloosini 5 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel ja 1193 ng·h/ml ja 268 ng/ml ertuglifloosini 15 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel. Tasakaaluseisund saabub pärast 4- kuni 6-päevast ertuglifloosini manustamist üks kord ööpäevas. Ertuglifloosini farmakokineetika ei ole ajast sõltuv ning korduva annustamise järel akumulereerub plasmas kuni 10...40% ertuglifloosinist.

Imendumine

Pärast 5 mg ja 15 mg ertuglifloosini ühekordse annuse suukaudset manustamist saabub ertuglifloosini maksimaalne kontsentratsioon (mediaanne T_{max}) 1 tund pärast annuse manustamist tühja kõhuga. Ertuglifloosini 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. Ertuglifloosini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 15 mg annuse manustamist on ligikaudu 100%.

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

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

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Süsteemse plasma kliirens pärast 100 µg annuse intravenoosset 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]-ertuglifloosini 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 ertuglifloosinina ja 34% roojaga muutumatul kujul ertuglifloosinina, 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 ertugliflosiini AUC pärast 15 mg ertugliflosiini ühekordse annuse manustamist keskmiselt $\leq 1,7$ korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Sellist ertugliflosiini AUC suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Puudusid kliiniliselt olulised erinevused ertugliflosiini C_{\max} väärtustes erineva neerufunktsiooni seisundiga rühmades. 24 tunni jooksul uriiniga eritunud glükoosi hulk vähenes koos neerukahjustuse raskusastme tõusuga (vt lõik 4.4). Ertugliflosiini seondumine plasmavalkudega ei olnud neerukahjustusega patsientidel häiritud.

Maksakahjustus

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

Lapsed

Lastel ei ole ertugliflosiiniga uuringuid läbi viidud.

Vanuse, kehakaalu, soo ja rassi mõju

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

Ravimikoostoimed

Ertugliflosiini hindamine in vitro

Ertugliflosiin ja ertugliflosiini 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. Ertugliflosiin ja ertugliflosiini glükuroniidid ei inhibeerinud UGT 1A6, 1A9 ega 2B7 aktiivsust *in vitro*. Ertugliflosiin oli UGT 1A1 ja 1A4 nõrk inhibiitor *in vitro* suuremate kontsentratsioonide juures, mis ei ole kliiniliselt asjakohased. Ertugliflosiini glükuroniididel puudus mõju nendele isovormidele. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertugliflosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimite, mille eliminatsioon toimub nende ensüümide vahendusel, farmakokineetikat.

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides ei inhibeeri ertugliflosiin ja ertugliflosiini glükuroniidid *in vitro* märkimisväärselt P-gp, OCT2, OAT1 või OAT3 transportereid ega transportivaid polüpeptiide OATP1B1 ja OATP1B3. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertugliflosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimite, 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 seondumata 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 seondumata ekspositsiooni (AUC) maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas.

Kartsinogeensus

2-aastases hiirte kartsinogeensusuuringus manustati ertugliflosiini suukaudselt sondi abil annustes 5, 15 ja 40 mg/kg ööpäevas. Ertugliflosiiniga seotud neoplastilisi leidusid ei esinenud kuni annusteni 40 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 41 korda suurem kui seondumata 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. Ertugliflosiiniga 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 seondumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas).

Mutageensus

Ertugliflosiin ei olnud mutageenne ega klastogeenne 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 ertugliflosiini 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). Ertugliflosiin ei kahjustanud rottide ja küülikute arengut emasloomade ekspositsioonide juures, mis vastasid AUC põhjal 239- ja 1069-kordsele 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 ertugliflosiini 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 ertugliflosiini 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)

Tableti kate

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

Erinõuded puuduvad.

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

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

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

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. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

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 5 mg ertugliflosiini (ertugliflosiin-L-püroglutaamhappega).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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 15 mg ertugliflosiini (ertugliflosiin-L-püroglutaamhappega).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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).
- 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. Samuti võib teie kehas toodetav insuliin toimida mitte nii hästi kui peaks. Teie kehas võib tekkida ka liiga palju suhkrut. Sel juhul hakkab suhkur (glükoos) verre kogunema. See võib viia tõsiste meditsiiniliste probleemideni, nagu südamehaigus, neeruhaigus, nägemiskaotus ja verevarustuse häired.

2. Mida on vaja teada enne Steglatro võtmist

Ärge võtke Steglatro't:

- 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;
- kui teil on või on olnud tupe või peenise pärmseeninfektsioone;
- kui teil on kunagi olnud tõsine südamehaigus või kui teil on olnud insult;
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. Steglatro't ei tohi kasutada selle seisundi raviks;
- 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;
- kui teie alajäset on amputeeritud.

Tähtis on regulaarselt kontrollida oma jalgade seisundit ja pidada kinni kõigist jalahoolduse ja piisava vedelikutarbimise alastest soovistest, mida tervishoiutöötaja teile on andnud. Te peate kohe teatama oma arstile, kui märkate mis tahes haavandeid, värvuse muutust, hellust või valu oma jalal. Mõnedes uuringutes on leitud, et ertuglifloosiini võtmine võis soodustada alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsioonijuhtude sagenemist.

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 kõhunäärmeist, 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. Selle ravimi võtmisel kombinatsioonis insuliiniga või ravimitega, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärdest, võib esineda veresuhkrutase 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

Steglatro sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

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

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teile meenub. Siiski, kui on juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, siis jätke vahelejäänud annus võtmata ja jätkake ravimi võtmist oma regulaarse kava järgi.

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:

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 öine urineerimine
- janu
- sügelus tupes
- vereanalüüsides võib esineda vere ureasisalduse muutus
- vereanalüüsides võib esineda muutusi üldkolesterooli ja nn halva kolesterooli, mida nimetatakse LDL (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)
- valulik urineerimine

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades 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 visata ära 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 5 mg ertuglifloosiini (ertuglifloosin-L-püroglutaamhappega).
 - Üks Steglatro 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg ertuglifloosiini (ertuglifloosin-L-püroglutaamhappega).
- 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 perforimata blistrites ja 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforimatud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)
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
msd-medizin@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
clic@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

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