

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Steglatro 5 mg filmom obložene tablete
Steglatro 15 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Steglatro 5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg ertugliflozina (u obliku ertugliflozin-L-piroglutamatne kiseline).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 28 mg laktoze (u obliku hidrata).

Steglatro 15 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 15 mg ertugliflozina (u obliku ertugliflozin-L-piroglutamatne kiseline).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 85 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Steglatro 5 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, trokutaste filmom obložene tablete dimenzija 6,4 x 6,6 mm, s utisnutom oznakom „701“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Steglatro 15 mg filmom obložene tablete

Crvene, trokutaste filmom obložene tablete dimenzija 9,0 x 9,4 mm, s utisnutom oznakom „702“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Steglatro je indiciran kao dopuna dijeti i tjelovježbi za poboljšanje regulacije glikemije u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina s dijabetes mellitusom tipa 2:

- kao monoterapija u bolesnika u kojih se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošenja ili kontraindikacija
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje dijabetesa.

(Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinacije i učinke na regulaciju glikemije vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza ertugliflozina je 5 mg jedanput na dan. U bolesnika koji dobro podnose ertugliflozin u dozi od 5 mg jedanput na dan, doza se može povećati na 15 mg jedanput na dan ako je potrebna dodatna regulacija glikemije.

Kada se ertugliflozin primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom, možda će biti potrebno smanjiti dozu inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se korigirati to stanje prije uvođenja ertugliflozina (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, treba je uzeti čim se sjeti. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze lijeka Steglatro u istom danu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se provjeriti funkciju bubrega prije uvođenja lijeka Steglatro i periodički nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se uvođenje ovog lijeka u bolesnika u kojih je procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 60 ml/min/1,73 m² ili kojima je klirens kreatinina (CrCl) manji od 60 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Primjenu lijeka Steglatro treba prekinuti kada je eGFR trajno manji od 45 ml/min/1,73 m² ili kada je CrCl trajno manji od 45 ml/min.

Steglatro se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ni u bolesnika na dijalizi, jer se ne očekuje da će biti učinkovit u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu ertugliflozina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ertugliflozin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i ne preporučuje se za primjenu u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagođavati dozu ertugliflozina na temelju dobi. Treba uzeti u obzir funkciju bubrega i rizik od delecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Iskustvo s primjenom lijeka Steglatro u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ertugliflozina u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Steglatro treba uzimati peroralno jedanput na dan, ujutro, s hranom ili bez nje. U slučaju poteškoća s gutanjem, tablete se mogu prelomiti ili zdrobiti jer se radi o formulaciji s trenutnim oslobađanjem.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Steglatro se ne smije primjenjivati u bolesnika s dijabetes mellitusom tipa 1.

Hipotenzija/deplecija volumena

Ertugliflozin uzrokuje osmotsku diurezu, što može dovesti do smanjenja intravaskularnog volumena. Stoga nakon uvođenja lijeka Steglatro može doći do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m² ili CrCl manji od 60 ml/min), starijih bolesnika (≥ 65 godina), bolesnika koji uzimaju diuretike ili bolesnika liječenih antihipertenzivima koji imaju hipotenziju u anamnezi. Prije uvođenja lijeka Steglatro potrebno je ocijeniti volumni status i po potrebi ga korigirati. Nakon uvođenja terapije bolesnike treba pratiti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi.

Zbog svog mehanizma djelovanja, ertugliflozin inducira osmotsku diurezu, povišuje razine kreatinina u serumu i smanjuje eGFR. Povišenja vrijednosti kreatinina u serumu i smanjenja eGFR-a bila su veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

U slučaju stanja koja bi mogla dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje hematokrita) i elektrolita u bolesnika koji primaju ertugliflozin. Treba razmotriti privremeni prekid liječenja ertugliflozinom dok se gubitak tekućine ne korigira.

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih inhibitorima suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose co-transporter-2*, SGLT2), u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i one sa smrtnim ishodom, a slučajevi DKA prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima ertugliflozina. U brojnim se slučajevima stanje očitivalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, niže od 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost nastupa DKA veća kod primjene viših doza ertugliflozina.

U slučaju nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Pojave li se ti simptomi, potrebno je odmah ocijeniti bolesnike kako bi se utvrdilo radi li se o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se posumnja na DKA ili se DKA dijagnosticira, liječenje ertugliflozinom potrebno je odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika hospitaliziranih zbog velikih kirurških zahvata ili ozbiljne akutne bolesti. U oba se slučaja liječenje ertugliflozinom može nastaviti nakon što se bolesnikovo stanje stabilizira.

Prije uvođenja ertugliflozina potrebno je u bolesnikovoj anamnezi razmotriti čimbenike koji bi mogli stvoriti predispoziciju za ketoacidozu.

Bolesnici koji bi mogli imati povećan rizik od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici s dijabetesom tipa 2 i niskom vrijednošću C-peptida, ili s latentnim autoimunim dijabetesom u odraslih [engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA] ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su smanjene doze inzulina te bolesnike s povećanom potrebom za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. Inhibitore SGLT2 u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

Ne preporučuje se ponovno uvoditi liječenje inhibitorom SGLT2 u bolesnika koji su prethodno doživjeli DKA tijekom liječenja inhibitorom SGLT2, osim ako se ne utvrdi i ukloni neki drugi očiti precipitirajući faktor.

Sigurnost i djelotvornost ertugliflozina u bolesnika s dijabetesom tipa 1 nisu ustanovljene, pa se ertugliflozin ne smije primjenjivati za liječenje bolesnika s dijabetesom tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da je učestalost DKA česta u bolesnika s dijabetesom tipa 1 koji se liječe inhibitorima SGLT2.

Amputacije donjih ekstremiteta

U kliničkom ispitivanju koje je u tijeku i u kojem se ertugliflozin kao dodatak postojećoj terapiji ispituje u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i potvrđenom kardiovaskularnom bolesti u anamnezi, primijećen je približno 1,2 - 1,6 puta veći broj slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta) u bolesnika liječenih ertugliflozinom. U dugoročnim kliničkim ispitivanjima drugog inhibitora SGLT2 također je opažen porast broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Budući da podležeci mehanizam nije utvrđen, čimbenici rizika za amputaciju, osim općih čimbenika rizika, nisu poznati.

Prije uvođenja ertugliflozina, potrebno je uzeti u obzir čimbenike iz bolesnikove anamneze koji bi mogli povećati rizik od amputacije. Kao mjere opreza, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje bolesnika s većim rizikom od amputacije te savjetovanje bolesnika o važnosti rutinske preventivne njege stopala i održavanja primjerene hidracije. U bolesnika kod kojih se razvijaju događaji koji mogu prethoditi amputaciji, kao što su kožni ulkus na donjim ekstremitetima, infekcija, osteomijelitis ili gangrena, može se razmotriti i prekid liječenja ertugliflozinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da djelotvornost ertugliflozina ovisi o funkciji bubrega, ona je smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, dok u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega vjerojatno potpuno izostaje (vidjeti dio 4.2).

Liječenje lijekom Steglatro ne treba započinjati u bolesnika kojima je eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m² ili kojima je CrCl manji od 60 ml/min. Zbog smanjenja djelotvornosti, primjenu lijeka Steglatro treba prekinuti kada je eGFR trajno manji od 45 ml/min/1,73 m² ili je CrCl trajno manji od 45 ml/min.

Preporučuje se kontrolirati funkciju bubrega kako slijedi:

- prije uvođenja ertugliflozina i periodički tijekom liječenja (vidjeti dio 4.2)
- češće u bolesnika kojima je eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m² ili kojima je CrCl manji od 60 ml/min.

Hipoglikemija kod istodobne primjene inzulina i inzulinskih sekretagoga

Ertugliflozin može povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom i/ili inzulinskim sekretagogom, za koje je poznato da izazivaju hipoglikemiju (vidjeti dio 4.8). Stoga će kod primjene u kombinaciji s ertugliflozinom možda biti potrebna manja doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Genitalne gljivične infekcije

Ertugliflozin povećava rizik od genitalnih gljivičnih infekcija. U ispitivanjima inhibitora SGLT2, bolesnici s genitalnim gljivičnim infekcijama u anamnezi i neobrezani muškarci imali su veću vjerojatnost razvoja genitalnih gljivičnih infekcija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti i liječiti na odgovarajući način.

Infekcije mokraćnih puteva

Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcija mokraćnih puteva. Incidencija infekcija mokraćnih puteva nije bila primjetno različita u skupinama koje su primale ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg (4,0% odnosno 4,1%) i skupini koja je primala placebo (3,9%). Događaji su većinom bili blage do umjerene težine i nije prijavljen nijedan ozbiljan slučaj.

Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ertugliflozina tijekom liječenja pijelonefritisa ili urosepse.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnica i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Steglatro te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici mogu imati povećan rizik od deplecije volumena. Bolesnici u dobi od 65 i više godina liječeni ertugliflozinom imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena u usporedbi s mlađim bolesnicima. Očekuje se da će djelotvornost ertugliflozina biti smanjena u starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA (engl. *New York Heart Association*) stupnja I-II je ograničeno, dok nema iskustva iz kliničkih ispitivanja ertugliflozina u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA stupnja III-IV.

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja lijeka Steglatro, bolesnici koji uzimaju ovaj lijek imat će pozitivan nalaz testa na glukozu u mokraći. Za praćenje regulacije glikemije treba koristiti druge metode.

Utjecaj na test za određivanje vrijednosti 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije testom za određivanje vrijednosti 1,5-AG jer mjerenja nisu pouzdana za ocjenjivanje regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju inhibitore SGLT2. Za praćenje regulacije glikemije treba koristiti druge metode.

Laktoza

Tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Ertugliflozin može pridonijeti diuretičkom učinku diuretika te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureje, izazivaju hipoglikemiju. Ertugliflozin može povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom i/ili inzulinskim sekretagomom. Stoga će kod primjene u kombinaciji s ertugliflozinom možda biti potrebna manja doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku ertugliflozina

Primarni mehanizam klirensa ertugliflozina je metabolizam posredovan enzimima UGT1A9 i UGT2B7.

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih ispitanika uz primjenu samo jedne doze ukazuju na to da sitagliptin, metformin, glimepirid ili simvastatin ne mijenjaju farmakokinetiku ertugliflozina.

Primjena višestrukih doza rifampicina (induktora UGT i CYP enzima) smanjuje AUC i C_{max} ertugliflozina za 39% odnosno 15%. Budući da se to smanjenje izloženosti ne smatra klinički značajnim, ne preporučuje se prilagođavanje doze. Ne očekuje se klinički značajan učinak kod primjene drugih induktora (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala).

Učinak inhibitora UGT-a na farmakokinetiku ertugliflozina nije klinički ispitan, ali se moguće povećanje izloženosti ertugliflozinu zbog inhibicije UGT-a ne smatra klinički značajnim.

Učinci ertugliflozina na farmakokinetiku drugih lijekova

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da ertugliflozin nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina, metformina i glimepirida.

Istodobna primjena simvastatina i ertugliflozina povisila je AUC i C_{max} simvastatina za 24% odnosno 19%, dok su se AUC i C_{max} simvastatinske kiseline povećali za 30% odnosno 16%. Mehanizam tih malih povećanja vrijednosti AUC-a i C_{max} simvastatina i simvastatinske kiseline nije poznat i nije posljedica inhibicije polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP) ertugliflozinom. Ta se povećanja ne smatraju klinički značajnima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni ertugliflozina u trudnica su ograničeni. Prema rezultatima iz ispitivanja na životinjama, ertugliflozin može utjecati na razvoj i sazrijevanje bubrega (vidjeti dio 5.3). Stoga se Steglatro ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema informacija o prisutnosti ertugliflozina u majčinom mlijeku, učincima na dojenče ni učincima na proizvodnju mlijeka. Ertugliflozin je prisutan u mlijeku ženki štakora u laktaciji te je utjecao na mladunčad ženki štakora u laktaciji. U juvenilnih su štakora primijećeni farmakološki posredovani učinci (vidjeti dio 5.3). Budući da ljudski bubrezi sazrijevaju *in utero* i tijekom prve dvije godine života, kada može doći do izlaganja lijeku dojenjem, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Steglatro se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci ertugliflozina na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ertugliflozin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se Steglatro primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom te na povećan rizik od nuspojava povezanih s deplecijom volumena, kao što je posturalna omaglica (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Objedinjeni podaci iz placebom kontroliranih ispitivanja u kojima se ocjenjivao Steglatro u dozi od 5 mg i 15 mg

Primarna ocjena sigurnosti provedena je na temelju objedinjenih podataka iz tri 26-tjedna placebom kontrolirana ispitivanja. Ertugliflozin se u jednom ispitivanju primjenjivao kao monoterapija, a u dva kao dodatna terapija (vidjeti dio 5.1). Ti podaci odražavaju izloženost 1029 bolesnika ertugliflozinu, uz srednju vrijednost trajanja izloženosti od približno 25 tjedana. Bolesnici su primali ertugliflozin u dozi od 5 mg (N=519), ertugliflozin u dozi od 15 mg (N=510) ili placebo (N=515) jedanput na dan.

Najčešće prijavljene nuspojave u cjelokupnom programu kliničkih ispitivanja bile su vulvovaginalna gljivična infekcija i druge genitalne gljivične infekcije u žena. Ozbiljna dijabetička ketoacidoza javljala se rijetko. Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ za učestalost i vidjeti dio 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
vrlo često	vulvovaginalna gljivična infekcija i druge genitalne gljivične infekcije u žena ^{*,†}
često	kandidni balanitis i druge genitalne gljivične infekcije u muškaraca ^{*,†}
nepoznato	nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)*
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipoglikemija ^{*,†}
rijetko	dijabetička ketoacidoza ^{*,†}
Krvožilni poremećaji	
često	deplecija volumena ^{*,†}

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	pojačano mokrenje‡
manje često	dizurija, povišene vrijednosti kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije†
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često	vulvovaginalni pruritus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	žed§
Pretrage	
često	promijenjene vrijednosti lipida u serumu¶, povišene vrijednosti hemoglobina**, povišene vrijednosti ureje u krvi¶¶

* Vidjeti dio 4.4.

† Za dodatne informacije vidjeti odlomke u nastavku.

‡ Uključuje polakizuriju, hitnu potrebu za mokrenjem, poliuriju, povećan volumen mokraće i nokturiju.

§ Uključuje žed i polidipsiju.

¶ Srednja vrijednost postotne promjene početne vrijednosti LDL-kolesterola iznosila je 5,8% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 8,4% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 3,2% uz placebo, dok je za ukupni kolesterol iznosila 2,8% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 5,7% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 1,1% uz placebo; međutim, za HDL-kolesterol iznosila je 6,2% uz ertugliflozin u dozi od 5mg odnosno 7,6% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 1,9% uz placebo. Medijan postotne promjene početne vrijednosti triglicerida iznosio je -3,9% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno -1,7% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 4,5% uz placebo.

** Udio ispitanika koji su doživjeli najmanje 1 povećanje vrijednosti hemoglobina za > 2,0 g/dl bio je veći u skupinama liječenima ertugliflozinom u dozi od 5 mg odnosno 15 mg (4,7% odnosno 4,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,6%).

¶¶ Udio ispitanika koji su u bilo kojem trenutku doživjeli povećanje vrijednosti ureje u krvi za ≥ 50% i kojima je ta vrijednost iznosila > GGN bio je brojčano veći u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg i veći u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg (7,9% odnosno 9,8%) nego u skupini koja je primala placebo (5,1%).

Opis odabranih nuspojava

Deplecija volumena

Ertugliflozin uzrokuje osmotsku diurezu, što može dovesti do smanjenja intravaskularnog volumena i nuspojava povezanih s deplecijom volumena. Prema objedinjenim podacima iz placebo kontroliranih ispitivanja, incidencija štetnih događaja povezanih s deplecijom volumena (dehidracija, posturalna omaglica, presinkopa, sinkopa, hipotenzija i ortostatska hipotenzija) bila je niska (< 2%) i nije se značajno razlikovala između skupina liječenih ertugliflozinom i onih koje su primale placebo. Prema analizama podskupina u širem skupu objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, incidencija deplecije volumena među ispitanicima kojima je eGFR iznosio < 60 ml/min/1,73 m², ispitanicima u dobi od ≥ 65 godina i ispitanicima koji su uzimali diuretike bila je veća u skupinama liječenima ertugliflozinom nego u skupini liječenoj usporednim lijekom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Incidencija u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg iznosila je 5,1%, u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg iznosila je 2,6% i 0,5% u skupini liječenoj usporednim lijekom među ispitanicima kojima je eGFR bio < 60 ml/min/1,73 m², dok je među onima kojima je eGFR bio između 45 i < 60 ml/min/1,73 m² incidencija iznosila 6,4% u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 3,7% u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg i 0% u skupini liječenoj usporednim lijekom.

Hipoglikemija

Prema objedinjenim podacima iz placebo kontroliranih ispitivanja, incidencija dokumentirane hipoglikemije bila je viša u bolesnika koji su primali ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg (5,0% odnosno 4,5%) u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,9%). U toj je populaciji incidencija teške hipoglikemije u svakoj skupini iznosila 0,4%. Kada se ertugliflozin primjenjivao kao monoterapija, incidencija hipoglikemijskih događaja iznosila je 2,6% u obje skupine koje su primale ertugliflozin, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 0,7%. Kada se primjenjivao kako dodatak metforminu, incidencija događaja hipoglikemije iznosila je 7,2% u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 5 mg, 7,8% u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 15 mg te 4,3% u skupini koja je primala placebo.

Kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak metforminu i uspoređivao sa sulfonilurejom, incidencija hipoglikemije bila je viša uz sulfonilureju (27%) nego uz ertugliflozin (5,6% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 8,2% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji su primjenjivali inzulin, sulfonilureju ili meglitinide kao osnovnu terapiju, stopa dokumentirane hipoglikemije iznosila je 36% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 27% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 36% uz placebo (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Dijabetička ketoacidoza

U cjelokupnom programu kliničkih ispitivanja ketoacidoza je utvrđena u 3 od 3409 (0,1%) bolesnika liječenih ertugliflozinom te 0,0% bolesnika koji su primali usporedni lijek (vidjeti dio 4.4).

Povišene vrijednosti kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije i događaji povezani s bubrežima

Početna povišenja srednje vrijednosti kreatinina i smanjenja srednje vrijednosti eGFR-a u bolesnika liječenih ertugliflozinom obično su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali umjereni oštećenje funkcije bubrega imali su veće srednje vrijednosti promjene, koje se nisu vratile na početnu vrijednost u 26. tjednu; te su se promjene povukle nakon prekida liječenja.

U bolesnika liječenih ertugliflozinom mogu se javiti nuspojave povezane s bubrežima (npr. akutna ozljeda bubrega, oštećenje funkcije bubrega, akutno prerenalno zatajenje), osobito u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, u kojih je incidencija nuspojava povezanih s bubrežima iznosila 2,5% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 1,3% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 0,6% uz placebo.

Genitalne gljivične infekcije

Prema objedinjenim podacima iz tri placebo kontrolirana klinička ispitivanja, genitalne gljivične infekcije u žena (npr. genitalna kandidijaza, genitalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, vulvitis, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalna gljivična infekcija, vulvovaginitis) javile su se u 9,1% žena liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 12% onih liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 3,0% žena koje su uzimale placebo. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 0,6% žena liječenih ertugliflozinom te 0% onih koje su primale placebo (vidjeti dio 4.4).

U istom skupu objedinjenih podataka, genitalne gljivične infekcije u muškaraca (npr. kandidni balanitis, balanopostitis, genitalna infekcija, genitalna gljivična infekcija) javile su se u 3,7% muškaraca liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 4,2% onih liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 0,4% muškaraca koji su uzimali placebo. Genitalne gljivične infekcije češće su se javljale u neobrezanim muškaraca. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 0,2% muškaraca liječenih ertugliflozinom te 0% onih koji su primali placebo. U rijetkim je slučajevima prijavljena fimozis te je u nekim slučajevima provedeno obrezivanje (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ertugliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 300 mg i višestrukih doza do 100 mg na dan tijekom 2 tjedna. Nisu utvrđeni mogući akutni simptomi i znakovi predoziranja.

U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti uobičajene potporne mjere (npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz probavnog sustava, provoditi kliničko praćenje i uvesti potporno liječenje) u skladu s bolesnikovim kliničkim statusom. Uklanjanje ertugliflozina hemodijalizom nije se ispitalo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2), ATK oznaka: A10BK04.

Mehanizam djelovanja

SGLT2 je glavni prijenosnik odgovoran za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. Ertugliflozin je potentan, selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT2. Inhibicijom SGLT2 ertugliflozin smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze u bubrežima i snižava bubrežni prag za glukozu te tako povećava izlučivanje glukoze mokraćom.

Farmakodinamički učinci

Izlučivanje glukoze mokraćom i volumen mokraće

U zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetes mellitusom tipa 2 nakon primjene jedne i višestrukih doza ertugliflozina primijećeno je o dozi ovisno povećanje količine glukoze izlučene u mokraću. Model odgovora s obzirom na dozu ukazuje na to da ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 15 mg dovodi do gotovo maksimalnog izlučivanja glukoze mokraćom (engl. *urinary glucose excretion*, UGE) u bolesnika s dijabetes mellitusom tipa 2, uzrokujući maksimalnu inhibiciju od 87% odnosno 96%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost ertugliflozina ispitivane su u 7 multicentričnih, randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja faze 3 kontroliranih placebom ili aktivnim usporednim lijekom, u kojima su sudjelovala 4863 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući ispitivanje provedeno u 468 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanjima je sudjelovalo 76,8% bijelaca, 13,3% Azijaca, 5,0% crnaca i 4,8% pripadnika drugih rasnih skupina. Bolesnici hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla činili su 24,2% populacije. Prosječna dob bolesnika iznosila je 57,8 godina (raspon: 21 - 87 godina), s time da je 25,8% bolesnika bilo u dobi od \geq 65 godina, a 4,5% njih u dobi od \geq 75 godina.

Ertugliflozin se ispitivao u monoterapiji i u kombinaciji s metforminom i/ili inhibitorom dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Ertugliflozin se ispitivao i u kombinaciji s trenutnim režimima za liječenje dijabetesa, uključujući inzulin i sulfonilureju, u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Monoterapija

Ukupno je 461 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz dijetu i tjelovježbu sudjelovao u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti monoterapije ertugliflozinom. Ti bolesnici, koji nisu primali nikakvu osnovnu antihyperglikemijsku terapiju, bili su randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placebo jedanput na dan (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Rezultati u 26. tjednu placebom kontroliranog ispitivanja monoterapije lijekom Steglatro*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	8,2	8,4	8,1
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,8	-1,0	0,2
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Tjelesna težina (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	94,0	90,6	94,2
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za liječenje, vrijeme, prethodne antihiperглиkemike, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] p < 0,001 u odnosu na placebo.

[§] p < 0,001 u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Ertugliflozin kao dodatak metforminu u kombiniranoj terapiji

Ukupno je 621 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz monoterapiju metforminom (≥ 1500 mg na dan) sudjelovao u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u kombinaciji s metforminom. Bolesnici su bili randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placeba jedanput na dan kao dodatka kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Rezultati u 26. tjednu placebom kontroliranog ispitivanja lijeka Steglatro u kombinaciji s metforminom*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,1	8,2
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Tjelesna težina (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Početna vrijednost (srednja)	84,9	85,3	84,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za liječenje, vrijeme, prethodne antihiperглиkemike (monoterapija metforminom ili metformin + drugi antihiperглиkemik), početni eGFR (kontinuirani), randomizacijski stratum utemeljen na menopausalnom statusu (muškarci, žene u predmenopauzi, žene u perimenopauzi ili žene u postmenopauzi < 3 godine te žene u postmenopauzi ≥ 3 godine) te interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] p \leq 0,001 u odnosu na placebo.

[§] p < 0,001 u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje ertugliflozina naspram glimepirida kao dodatka metforminu u kombiniranoj terapiji

Ukupno je 1326 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz monoterapiju metforminom sudjelovalo u 52-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u kombinaciji s metforminom. Navedeni bolesnici, koji su primali monoterapiju metforminom (≥ 1500 mg na dan), bili su randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili glimepirida jedanput na dan kao dodatka kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom. Glimepirid je uveden u dozi od 1 mg na dan, koja se titrirala do maksimalne doze od 6 ili 8 mg na dan (ovisno o maksimalnoj odobrenoj dozi u svakoj zemlji) ili do maksimalne podnošljive doze, ili se smanjivala radi izbjegavanja ili zbrinjavanja hipoglikemije. Srednja dnevna doza glimepirida iznosila je 3,0 mg (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Rezultati u 52. tjednu iz aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja u kojem se Steglatro uspoređivao s glimepiridom kao dodatna terapija u bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani metforminom*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirid
HbA_{1c} (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Početna vrijednost (srednja)	7,8	7,8	7,8
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Razlika u odnosu na glimepirid (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Tjelesna težina (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Početna vrijednost (srednja)	87,9	85,6	86,8
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,0	-3,4	0,9
Razlika u odnosu na glimepirid (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za liječenje, vrijeme, prethodne antihiperglikemike (monoterapija ili dvojna terapija), početni eGFR (kontinuirani) i interakciju vrijeme x liječenje. Vrijeme se smatralo kategoričkom varijablom.

[‡] Neinferiornost se smatrala dokazanom kada je gornja granica dvostranog intervala pouzdanosti (CI) od 95% za srednju vrijednost razlike iznosila manje od 0,3%.

[§] p < 0,001 u odnosu na glimepirid.

Faktorijalno ispitivanje ertugliflozina i sitagliptina kao dodatka metforminu u kombiniranoj terapiji

Ukupno su 1233 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovala u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom u dozi od 100 mg u odnosu na pojedinačne sastavnice. Bolesnici s dijabetesom tipa 2 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana monoterapijom metforminom (≥ 1500 mg na dan) bili su randomizirani u jednu od pet skupina liječenih aktivnom terapijom: ertugliflozin u dozi od 5 mg ili 15 mg, sitagliptin u dozi od 100 mg ili sitagliptin u dozi od 100 mg u kombinaciji s ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg jedanput na dan kao dodatak kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Rezultati u 26. tjednu faktorijalnog ispitivanja lijeka Steglatro i sitagliptina kao dodatka metforminu u kombiniranoj terapiji u odnosu na pojedinačne sastavnice zasebno*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Steglatro 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Početna vrijednost (srednja)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Razlika u odnosu na sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Steglatro 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)					
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Tjelesna težina (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Početna vrijednost (srednja)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Razlika u odnosu na sitagliptin				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)					

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za liječenje, vrijeme, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] p < 0,001 u odnosu na kontrolnu skupinu.

[§] p < 0,001 u odnosu na odgovarajuću dozu ertugliflozina ili sitagliptina (na temelju usporedbe prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Ertugliflozin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sitagliptinom

Ukupno su 463 bolesnika s dijabetesom tipa 2 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana metforminom (≥ 1500 mg/dan) i sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan sudjelovala u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom kako bi se ocjenila djelotvornost i sigurnost ertugliflozina. Bolesnici su bili randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placebo jedanput na dan kao dodatka kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom i sitagliptinom (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Rezultati u 26. tjednu ispitivanja lijeka Steglatro kao dodatka kombiniranom liječenju metforminom i sitagliptinom*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,0	8,0
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Tjelesna težina (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	87,6	86,6	86,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za liječenje, vrijeme i prethodne antihyperglukemike.

[‡] p < 0,001 u odnosu na placebo.

Kombinirana terapija ertugliflozinom i sitagliptinom

Ukupno je 291 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz dijetu i tjelovježbu sudjelovao u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom placebo kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u kombinaciji sa sitagliptinom. Ti su bolesnici, koji nisu primali nikakvu osnovnu antihyperglukemijsku terapiju, bili randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom (100 mg) ili placebo jedanput na dan (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Rezultati u 26. tjednu ispitivanja kombinirane terapije ertugliflozinom i sitagliptinom*

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Početna vrijednost (srednja)	8,9	9,0	9,0
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] i 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Tjelesna težina (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Početna vrijednost (srednja)	90,8	91,3	95,0
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N vrijednost uključuje sve bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka i kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata utemeljene na longitudinalnom modelu koji je uključivao pojmove za liječenje, vrijeme i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] p < 0,001 u odnosu na placebo.

[§] p < 0,001 u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Umjereno oštećenje funkcije bubrega

Djelotvornost ertugliflozina zasebno se ocjenjivala i u ispitivanju provedenom u bolesnika s dijabetesom i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (468 bolesnika kojima je eGFR iznosio od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²).

Srednja vrijednost promjene (95% CI) od početne vrijednosti HbA_{1c} prema metodi najmanjih kvadrata iznosila je -0,26 (-0,42; -0,11) u skupini koja je primala placebo, -0,29 (-0,44; -0,14) u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 5 mg te -0,41 (-0,56; -0,27) u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 15 mg. Snižena vrijednost HbA_{1c} u skupinama liječenima ertugliflozinom nisu se značajno razlikovala od onih u skupini koja je primala placebo. Na unaprijed specificiranu analizu djelotvornosti u regulaciji glikemije utjecala je istodobna primjena nedopuštenih antihiperglikemika. U naknadnoj analizi, iz koje su isključeni bolesnici koji su koristili nedopuštene lijekove, ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg bio je povezan sa sniženjem vrijednosti HbA_{1c} korigiranim za placebo od -0,14 (-0,36; 0,08) odnosno -0,33 (-0,55; -0,11).

Glukoza u plazmi natašte

U tri placebom kontrolirana ispitivanja ertugliflozin je doveo do statistički značajnih sniženja vrijednosti glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG). Snižnje FPG-a korigirano za placebo uz ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg iznosilo je 1,92 odnosno 2,44 mmol/l kod primjene u monoterapiji, 1,48 odnosno 2,12 mmol/l kod primjene u kombinaciji s metforminom te 1,40 odnosno 1,74 mmol/l kod primjene u kombinaciji s metforminom i sitagliptinom.

Kombinacija ertugliflozina i sitagliptina dovela je do značajno većih sniženja FPG-a u usporedbi sa sitagliptinom ili ertugliflozinom primijenjenima samostalno ili u usporedbi s placebom. Kombinacija ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg i sitagliptina snizila je FPG za dodatnih 0,46 - 0,65 mmol/l u odnosu na ertugliflozin primijenjen samostalno odnosno za dodatnih 1,02 - 1,28 mmol/l u odnosu na sitagliptin primijenjen samostalno. Snižnje korigirano za placebo uz ertugliflozin u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom iznosilo je 2,16 odnosno 2,56 mmol/l.

Djelotvornost u bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} $\geq 8\%$

U ispitivanju monoterapije provedenom u bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} od 7% do 10,5% koji su regulirali glikemiju dijetom i tjelovježbom, sniženje vrijednosti HbA_{1c} korigirano za placebo u podskupini ispitanika kojima je početna vrijednost HbA_{1c} bila $\geq 8\%$ iznosilo je 1,11% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg te 1,52% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg.

U ispitivanju ertugliflozina kao dodatka metforminu u bolesnika kojima je početna vrijednost HbA_{1c} iznosila od 7,0% do 10,5%, sniženje vrijednosti HbA_{1c} korigirano za placebo u podskupini ispitanika kojima je početna vrijednost HbA_{1c} bila $\geq 9\%$ iznosilo je 1,31% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg te 1,43% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg.

U ispitivanju provedenom u bolesnika s nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz metformin kojima je početni HbA_{1c} iznosio od 7,5% do 11,0%, u podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} $\geq 10\%$, kombinacija ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg sa sitagliptinom dovela je do sniženja vrijednosti HbA_{1c} od 2,35% odnosno 2,66%, dok je samostalna primjena ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg i sitagliptina dovela do sniženja od 2,10%, 1,30% odnosno 1,82%.

Postprandijalna glukoza (PPG)

U ispitivanju primjene u monoterapiji, ertugliflozin u dozama od 5 mg i 15 mg ostvario je statistički značajno sniženje PPG-a 2 sata nakon obroka korigirano za placebo od 3,83 mmol/l odnosno 3,74 mmol/l.

Krvni tlak

U trima 26-tjednim, placebom kontroliranim ispitivanjima ertugliflozin je snizio sistolički krvni tlak. Statistički značajna sniženja sistoličkog krvnog tlaka korigirana za placebo kretala su se u rasponu od 2,9 mmHg do 3,7 mmHg uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, odnosno u rasponu od 1,7 mmHg do 4,5 mmHg uz ertugliflozin u dozi od 15 mg.

U 52-tjednom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju naspram glimepirida, sniženja početnog sistoličkog krvnog tlaka iznosila su 2,2 mmHg uz ertugliflozin u dozi od 5 mg te 3,8 mmHg uz ertugliflozin u dozi od 15 mg, dok je u bolesnika liječenih glimepiridom došlo do povišenja početnog sistoličkog krvnog tlaka za 1,0 mmHg.

Analiza podskupina

U bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su liječeni ertugliflozinom, klinički značajna sniženja vrijednosti HbA_{1c} opažena su u podskupinama definiranim prema dobi, spolu, rasi, etničkoj pripadnosti, geografskoj regiji, početnom indeksu tjelesne mase (ITM), početnoj vrijednosti HbA_{1c} i trajanju dijabetes mellitusa tipa 2.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ertugliflozina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u dijabetes mellitusu tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opći uvod

Farmakokinetika ertugliflozina slična je u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2. Srednja vrijednost AUC-a i C_{max} u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 398 ng·h/ml odnosno 81 ng/mg uz ertugliflozin u dozi od 5 mg jedanput na dan, te 1193 ng·h/ml odnosno 268 ng/ml uz ertugliflozin u dozi od 15 mg jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4 do 6 dana primjene ertugliflozina jedanput na dan. Farmakokinetika ertugliflozina nije ovisna o vremenu, a njegova akumulacija u plazmi nakon višestruke primjene iznosi 10 - 40%.

Apsorpcija

Vršne koncentracije ertugliflozina u plazmi (medijan T_{max}) nakon primjene jednokratne peroralne doze od 5 mg i 15 mg nastupaju 1 sat nakon primjene natašte. C_{max} i AUC ertugliflozina u plazmi povećavaju se proporcionalno dozi nakon primjene pojedinačnih doza od 0,5 mg do 300 mg i nakon višestrukih doza od 1 mg do 100 mg. Apsolutna bioraspoloživost ertugliflozina nakon peroralne primjene doze od 15 mg iznosi približno 100%.

Primjena ertugliflozina uz punomastan i visokokaloričan obrok snižava C_{max} ertugliflozina za 29% i produljuje T_{max} za približno 1 sat, ali ne mijenja AUC u usporedbi s primjenom natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku ertugliflozina ne smatra se klinički značajnim pa se ertugliflozin može primjenjivati s hranom ili bez nje. U kliničkim ispitivanjima faze 3 ertugliflozin se primjenjivao neovisno o obrocima.

Ertugliflozin je supstrat prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije ertugliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi 86 l. Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi iznosi 93,6% i neovisno je o koncentracijama ertugliflozina u plazmi. Vezivanje za proteine u plazmi nije značajno izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Omjer koncentracije ertugliflozina u krvi i plazmi iznosi 0,66.

In vitro, ertugliflozin nije supstrat prijenosnika organskih aniona 1 i 3 (engl. *organic anion transporters*, OAT1, OAT3), prijenosnika organskih kationa 1 i 2 (engl. *organic cation transporters*, OCT1, OCT2) ni polipeptidnih prijenosnika organskih aniona 1B1 i 1B3 (engl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP1B1, OATP1B3).

Biotransformacija

Primarni mehanizam klirensa ertugliflozina je metabolizam. Glavni put metabolizma ertugliflozina je O-glukuronidacija posredovana enzimima UGT1A9 i UGT2B7, kojom nastaju dva glukuronida koja su farmakološki inaktivna pri klinički značajnim koncentracijama. Metabolizam ertugliflozina posredovan CYP enzimima (oksidacijski metabolizam) je minimalan (12%).

Eliminacija

Srednja vrijednost sistemskog klirensa iz plazme nakon intravenske doze od 100 µg iznosila je 11 l/h. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjena srednja vrijednost poluvremena eliminacije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega iznosila je 17 sati. Nakon primjene oralne otopine [¹⁴C]-ertugliflozina u zdravih ispitanika, približno 41% radioaktivnosti povezane s lijekom eliminiralo se stolicom, a približno 50% mokraćom. Svega 1,5% primijenjene doze izlučilo se u obliku neizmijenjenog ertugliflozina u mokraću, a 34% u obliku neizmijenjenog ertugliflozina u stolicu, što je vjerojatno posljedica izlučivanja glukuronidnih metabolita u žuč i njihove kasnije hidrolize u ishodišni spoj.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkom farmakološkom ispitivanju faze 1 provedenom u bolesnika s dijabetesom tipa 2 te blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (utvrđenim na temelju eGFR-a), srednja vrijednost povećanja AUC-a ertugliflozina nakon primjene jednokratne doze ertugliflozina od 15 mg bila je ≤ 1,7 puta veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Ta se povećanja AUC-a ertugliflozina ne smatraju klinički značajnima. Nije bilo klinički značajnih razlika u vrijednostima C_{max} ertugliflozina između skupina s različitim stupnjevima funkcije bubrega. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata smanjivalo se s povećanjem težine oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi nije bilo izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Umjereno oštećenje funkcije jetre (prema Child-Pugh klasifikaciji) nije povećalo izloženost ertugliflozinu. AUC ertugliflozina smanjio se za približno 13%, a C_{max} za približno 21% u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. To smanjenje izloženosti ertugliflozinu ne smatra se klinički značajnim. Nema kliničkog iskustva s primjenom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji (teško oštećenje). Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi nije bilo izmijenjeno u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja ertugliflozina u pedijatrijskih bolesnika.

Učinci dobi, tjelesne težine, spola i rase

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob, tjelesna težina, spol i rasa nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku ertugliflozina.

Interakcije s drugim lijekovima

Ocjena ertugliflozina in vitro

U ispitivanjima *in vitro* ertugliflozin i glukuronidi ertugliflozina nisu inhibirali niti inaktivirali CYP enzime 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ni 3A4 te nisu inducirali CYP enzime 1A2, 2B6 ni 3A4. Ertugliflozin i glukuronidi ertugliflozina nisu inhibirali aktivnost UGT enzima 1A6, 1A9 ni 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin je bio slab inhibitor UGT enzima 1A1 i 1A4 *in vitro* pri višim koncentracijama koje nisu klinički relevantne. Glukuronidi ertugliflozina nisu utjecali na te izooblike. Sveukupno nije vjerojatno da će ertugliflozin utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji se eliminiraju uz pomoć navedenih enzima.

Ertugliflozin ili glukuronidi ertugliflozina ne inhibiraju značajno prijenosnike P-gp, OCT2, OAT1 ili OAT3, kao ni polipeptidne prijenosnike OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički relevantnim

koncentracijama *in vitro*. Sveukupno nije vjerojatno da će ertugliflozin utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati navedenih prijenosnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Općenita toksičnost

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih peroralnih doza provedena su u miševa, štakora i pasa, a trajala su do 13, 26 odnosno 39 tjedana. Znakovi toksičnosti koji su se smatrali štetnima obično su se opažali pri razinama izloženosti koje su bile ≥ 77 puta veće od izloženosti nevezanom spoju u ljudi (AUC) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg/dan. Glavnina toksičnosti bila je u skladu s farmakologijom povezanom s gubitkom glukoze mokraćom, a uključivala je smanjenje tjelesne težine i udjela masnoće u tijelu, povećanu konzumaciju hrane, proljev, dehidraciju, snižene vrijednosti glukoze u serumu i povišenja drugih serumskih parametara koji odražavaju pojačan metabolizam proteina, glukoneogenezu i neravnotežu elektrolita, te promjene u mokraći, kao što su poliurija, glukozurija i kalciurija. Mikroskopske promjene povezane s glukozurijom i/ili kalciurijom opažene samo u glodavaca uključivale su proširenje bubrežnih tubula, hipertrofiju sloja *zona glomerulosa* kore nadbubrežne žlijezde (štakori) i povećanje trabekularne kosti (štakori). Uz izuzetak emeze, u pasa nisu opaženi toksični štetni učinci pri razinama izloženosti koje su bile 379 puta veće od izloženosti nevezanom spoju u ljudi (AUC) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg/dan.

Kancerogeneza

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na miševima ertugliflozin se primjenjivao oralnom sondom u dozama od 5, 15 i 40 mg/kg na dan. Pri dozama do 40 mg/kg na dan (razina izloženosti približno 41 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, utvrđenoj na temelju AUC-a) nisu utvrđeni neoplastični nalazi povezani s ertugliflozinom. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima ertugliflozin se primjenjivao oralnom sondom u dozama od 1,5, 5 i 15 mg/kg na dan. Neoplastični nalazi povezani s ertugliflozinom uključivali su povećanu incidenciju dobroćudnog feokromocitoma srži nadbubrežne žlijezde u mužjaka štakora pri dozi od 15 mg/kg na dan. Taj se nalaz pripisao malapsorpciji ugljikohidrata koja je izmijenila homeostazu kalcija i nije se smatrao relevantnim za rizik kod ljudi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no-observed-effect level*, NOEL) za neoplaziju iznosila je 5 mg/kg na dan (približno 16 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan).

Mutageneza

Ertugliflozin nije bio mutagen ni klastogen, uz metaboličku aktivaciju ili bez nje, u testu reverzne mutacije mikroorganizama, citogenetskom testu (ljudski limfociti) *in vitro* i mikronukleusnom testu na štakorima *in vivo*.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju učinaka na plodnost i embrionalni razvoj na štakorima, mužjacima i ženka štakora primijenjen je ertugliflozin u dozi od 5, 25 i 250 mg/kg na dan. Nisu opaženi učinci na plodnost pri dozi od 250 mg/kg na dan (razina izloženosti približno 386 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju usporedbi AUC-a). Ertugliflozin nije štetno utjecao na ishode razvoja u štakora i kunića pri razinama izloženosti majki koje su bile 239 odnosno 1069 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan, na temelju AUC-a. Kod primjene doza toksičnih za majku u štakora (250 mg/kg na dan) opažena je smanjena mogućnost preživljavanja ploda i veća incidencija visceralnih malformacija pri razinama izloženosti majki koje su bile 510 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan.

U ispitivanju učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj opažen je smanjen postnatalni rast i razvoj mladunčadi ženki štakora koje su od 6. dana gestacije do 21. dana laktacije primale ertugliflozin u dozi

od ≥ 100 mg/kg na dan (razina izloženosti za koju se procjenjuje da je 239 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan, na temelju AUC-a). Kod oba je spola zabilježeno kašnjenje u spolnom sazrijevanju pri dozi od 250 mg/kg na dan (razina izloženosti za koju se procjenjuje da je 620 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju AUC-a).

Kada se ertugliflozin primjenjivao juvenilnim štakorima od 21. do 90. dana nakon okota – razdoblju razvoja bubrega koje odgovara kasnom drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće – primijećena je povećana masa bubrega, dilatacija bubrežne nakapnice i bubrežnih tubula te mineralizacija bubrežnih tubula pri razinama izloženosti koje su bile 13 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan, na temelju AUC-a. Učinci na kosti (kraći femur, povećanje trabekularne kosti u femuru) kao i učinci zakašnjelog puberteta opaženi su pri razinama izloženosti koje su bile 817 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju AUC-a. Učinci na bubrege i kosti nisu se u potpunosti povukli nakon 1-mjesečnog razdoblja oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)
laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

hipromeloza 2910/6 (E464)
laktoza hidrat
makrogol 3350 (E1521)
triacetin (E1518)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PVC/PA/Al blisteri.

Pakiranja od 14, 28, 30, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.

Pakiranja od 30 x 1 filmom obložene tablete u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Steglatro 5 mg filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA STEGLATRO 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Steglatro 5 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ertugliflozina (u obliku ertugliflozin-L-piroglutamatne kiseline).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1267/001 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/002 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/003 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/004 (30 x 1 filmom obložena tableta)
EU/1/18/1267/005 (84 filmom obložene tablete)
EU/1/18/1267/006 (90 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/013 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Steglatro 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA STEGLATRO 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Steglatro 5 mg tablete
ertugliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA STEGLATRO 15 mg

1. NAZIV LIJEKA

Steglatro 15 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg ertugliflozina (u obliku ertugliflozin-L-piroglutamatne kiseline).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1267/007 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/008 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/009 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/010 (30 x 1 filmom obložena tableta)
EU/1/18/1267/011 (84 filmom obložene tablete)
EU/1/18/1267/012 (90 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1267/014 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Steglatro 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA STEGLATRO 15 mg

1. NAZIV LIJEKA

Steglatro 15 mg tablete
ertugliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Steglatro 5 mg filmom obložene tablete Steglatro 15 mg filmom obložene tablete ertugliflozin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Steglatro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Steglatro
3. Kako uzimati Steglatro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Steglatro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Steglatro i za što se koristi

Što je Steglatro

Steglatro sadrži djelatnu tvar ertugliflozin.

Steglatro pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose co-transporter-2*, SGLT2).

Za što se Steglatro koristi

- Steglatro snižava razinu šećera u krvi u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) koji boluju od šećerne bolesti tipa 2.
- Steglatro se može uzimati samostalno ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima koji snižuju razinu šećera u krvi.
- Dok uzimate Steglatro, trebate se i dalje pridržavati svog plana prehrane i tjelovježbe.

Kako Steglatro djeluje

Ertugliflozin djeluje tako da blokira protein SGLT2 u bubrezima. To uzrokuje izlučivanje šećera iz krvi mokraćom.

Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina ili inzulina koji Vaše tijelo proizvede ne djeluje kako bi trebao. Vaše tijelo također može proizvoditi previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba kao što su bolest srca, bolest bubrega, sljepoća i loša cirkulacija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Steglatro

Nemojte uzimati Steglatro:

- ako ste alergični na ertugliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije i za vrijeme uzimanja lijeka Steglatro:

- ako imate tegobe s bubrezima,
- ako imate ili ste imali gljivičnu infekciju rodnice ili penisa,
- ako ste ikada imali ozbiljnu srčanu bolest ili ste pretrpjeli moždani udar,
- ako imate šećernu bolest tipa 1. Steglatro se ne smije koristiti za liječenje te bolesti,
- ako uzimate druge lijekove za šećernu bolest; kod primjene određenih lijekova postoji veća vjerojatnost da razina šećera u krvi postane preniska,
- ako bi mogao postojati rizik od dehidracije (primjerice, ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće [diuretike] ili snižavaju krvni tlak ili ako ste stariji od 65 godina). Pitajte liječnika kako možete spriječiti dehidraciju,
- ako primijetite nagli gubitak tjelesne težine, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, slatkast zadah, sladak ili metalan okus u ustima ili izmijenjen miris mokraće ili znoja, odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu. Ti simptomi mogu biti znakovi „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti kod šećerne bolesti zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, koje su vidljive u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod dugotrajnog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, naglih smanjenja doze inzulina ili veće potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti,
- ako ste imali amputaciju donjih udova.

Važno je da redovito pregledavate svoja stopala i da se pridržavate svih drugih savjeta o njezi stopala i primjerenom hidraciji koje su vam dali zdravstveni radnici. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve rane ili promjenu boje stopala ili ako su Vam stopala osjetljiva na dodir ili bolna. Neka ispitivanja ukazuju na to da primjena ertugliflozina može pridonijeti porastu slučajeva amputacije donjih udova (prvenstveno prsta).

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.

Kada se ovaj lijek koristi u kombinaciji s inzulinom ili lijekovima koji pospješuju oslobađanje inzulina iz gušterače, mogu se javiti niske razine šećera u krvi (hipoglikemija). Liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili drugih lijekova.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Glukoza u mokraći

Zbog načina na koji ovaj lijek djeluje, nalazi pretraga mokraće bit će pozitivni na šećer (glukozu) dok uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i učinkovit kada ga uzimaju djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i Steglatro

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika:

- ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće (diuretike),
- ako uzimate druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u krvi, kao što su inzulin ili lijekovi koji pojačavaju oslobađanje inzulina iz gušterače.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li Steglatro naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste trudni, razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu kontroliranja razine šećera u krvi tijekom trudnoće. Nemojte uzimati Steglatro ako ste trudni.

Nije poznato izlučuje li se Steglatro u majčino mlijeko. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja svog djeteta dok uzimate Steglatro. Nemojte uzimati Steglatro ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uzimanje ovoga lijeka u kombinaciji s inzulinom ili lijekovima koji pospješuju oslobađanje inzulina iz gušterače može uzrokovati pad šećera u krvi do preniskih razina (hipoglikemija), što može izazvati simptome poput drhtanja, znojenja i promjena vida te utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima niti raditi sa strojevima ako osjećate omaglicu dok uzimate Steglatro.

Steglatro sadrži laktozu

Steglatro sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Steglatro

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Početna doza lijeka Steglatro je jedna tableta od 5 mg na dan. Vaš će liječnik odlučiti hoće li Vam povećati dozu na 15 mg.
- Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu lijeka. Nemojte mijenjati dozu ako Vam to nije rekao liječnik.

Uzimanje lijeka

- Progutajte tabletu; ako imate poteškoća s gutanjem, tabletu možete prelomiti ili zdrobiti.
- Uzmite jednu tabletu svako ujutro. Pokušajte uzimati lijek svaki dan u isto vrijeme; tako ćete se lakše sjetiti da ga trebate uzeti.
- Tablet u možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Dok uzimate Steglatro, trebate se i dalje pridržavati svog plana prehrane i tje lovj ežbe.

Ako uzmete više lijeka Steglatro nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Steglatro nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Steglatro

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u istom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Steglatro

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prestanete uzimati lijek, mogu Vam se povisiti razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Dijabetička ketoacidoza (rijetko, može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Znakovi dijabetičke ketoacidoze (pogledajte i dio „Upozorenja i mjere opreza“) su:

- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi,
- nagli gubitak tjelesne težine,
- mučnina ili povraćanje,
- bol u trbuhu,
- prekomjerna žeđ,
- ubrzano i duboko disanje,
- smetenost,
- neuobičajena pospanost ili umor,
- slatkast zadah, sladak ili metalan okus u ustima ili izmijenjen miris mokraće ili znoja.

Ovi se znakovi mogu javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš će liječnik možda odlučiti privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom Steglatro.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena (nepoznato, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa (za simptome, pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava, odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu.

Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Dehidracija (prekomjeren gubitak tekućine iz tijela; često, može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Simptomi dehidracije uključuju:

- suha usta,
- omaglicu, ošamućenost ili slabost, osobito pri ustajanju,
- nesvjesticu.

Vjerojatnost dehidracije veća je:

- ako imate tegobe s bubrezima,
- ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće (diuretike) ili snižavaju krvni tlak,
- ako imate 65 ili više godina.

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija; često)

Liječnik će Vam reći kako liječiti niske razine šećera u krvi i što trebate učiniti ako se pojavi neki od dolje navedenih simptoma ili znakova. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili drugih lijekova za šećernu bolest.

Znakovi i simptomi niske razine šećera u krvi mogu uključivati:

- glavobolju
- omamljenost
- razdražljivost
- glad
- omaglicu
- smetenost
- znojenje
- napetost
- slabost
- ubrzane otkucaje srca

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Druge nuspojave koje se javljaju kod liječenja lijekom Steglatro:

Vrlo česte

- gljivična infekcija rodnice

Česte

- gljivične infekcije penisa
- promjene u mokrenju, uključujući učestalitu hitnu potrebu za mokrenjem, mokrenje većih količina mokraće ili mokrenje noću
- žeđ
- svrbež rodnice
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini ureje u krvi
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini ukupnog i lošeg kolesterola (koji se zove LDL kolesterol – jedna vrsta masnoća u krvi)
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini crvenih krvnih stanica u krvi (koje se zovu hemoglobin)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene povezane s funkcijom bubrega (poput razina „kreatinina“)
- bolno mokrenje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Steglatro

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili se vide znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Steglatro sadrži

- Djelatna tvar je ertugliflozin.
 - Jedna Steglatro 5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg ertugliflozina (u obliku ertugliflozin-L-piroglutamatne kiseline).
 - Jedna Steglatro 15 mg filmom obložena tableta sadrži 15 mg ertugliflozina (u obliku ertugliflozin-L-piroglutamatne kiseline).
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460), laktoza hidrat (pogledajte dio 2.), natrijev škroboglikolat (vrsta A), magnezijev stearat (E470b).
 - Film ovojnica tablete: hipromeloza 2910/6 (E464), laktoza hidrat (pogledajte dio 2.), makrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172).

Kako Steglatro izgleda i sadržaj pakiranja

- Steglatro 5 mg filmom obložene tablete (tablete) su ružičaste, trokutaste tablete dimenzija 6,4 x 6,6 mm, s oznakom „701“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.
- Steglatro 15 mg filmom obložene tablete (tablete) su crvene, trokutaste tablete dimenzija 9,0 x 9,4 mm, s oznakom „702“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Steglatro dolazi u Al/PVC/PA/Al blisterima. Veličine pakiranja: 14, 28, 30, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima te 30 x 1 filmom obložena tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Malta

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_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
clie@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.