

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglatro 5 mg plėvele dengtos tabletės
Steglatro 15 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Steglatro 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-pirolglutamato rūgšties pavidalu) (*ertugliflozinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 28 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Steglatro 15 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-pirolglutamato rūgšties pavidalu) (*ertugliflozinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 85 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Steglatro 5 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos, 6,4 x 6,6 mm dydžio, trikampės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „701“, o kita pusė yra lygi.

Steglatro 15 mg plėvele dengtos tabletės

Raudonos spalvos, 9,0 x 9,4 mm dydžio, trikampės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „702“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Steglatro skirtas 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei gerinti kartu su dieta ir fiziniais pratimais:

- monoterapijai pacientams, kuriems metformino skyrimas laikomas netinkamu dėl netoleravimo ar kontraindikacijų;
- papildomai kartu su kitais diabetui gydyti skirtais vaistiniais preparatais.

(Tyrimų rezultatai apie vaistinių preparatų derinius bei poveikį glikemijos kontrolei pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė ertugliflozino dozė yra 5 mg kartą per parą. Pacientams, kurie toleruoja ertugliflozino 5 mg dozę kartą per parą, dozę galima didinti iki 15 mg kartą per parą, jeigu reikia papildomos glikemijos kontrolės.

Kai ertugliflozino skiriama kartu su insulinu arba insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, gali reikėti skirti mažesnę insulino arba insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, šią būklę rekomenduojama koreguoti prieš pradėdant vartoti ertugliflozino (žr. 4.4 skyrių).

Praleidus dozę, ją reikia išgerti kaip galima greičiau, kai tik pacientas prisimena. Pacientui negalima vartoti dviejų Steglatro dozių tą pačią dieną.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Prieš pradėdant skirti Steglatro ir reguliariai gydymo metu rekomenduojama tirti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama pradėti pacientams, kuriems apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas (KrKl) yra mažesnis kaip 60 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).

Steglatro vartojimą reikia nutraukti, kai aGFG nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min./1,73 m² arba KrKl nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min.

Steglatro negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba kuriems atliekamos dializės, kadangi nesitikima, jog šiems pacientams vaistinis preparatas būtų veiksmingas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ertugliflozino dozės koreguoti nereikia. Ertugliflozino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, todėl šiems pacientams vaistinio preparato skirti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi (≥ 65 metų) asmenys

Atsižvelgiant į amžių, ertugliflozino dozės koreguoti nerekomenduojama. Reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir skysčių trūkumo organizme riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Patirties apie Steglatro vartojimą ≥ 75 metų pacientams yra nedaug.

Vaikų populiacija

Ertugliflozino saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Steglatro reikia vartoti per burną kartą per parą rytais, valgio metu arba nevalgius. Jeigu pacientui yra sutrikęs rijimas, tablete galima sulaužyti ar susmulkinti, kadangi tai yra greito atpalaidavimo farmacinė forma.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

Steglatro negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Hipotenzija ar skysčių trūkumas organizme

Ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris. Todėl pradėjus vartoti Steglatro gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.8 skyrių), ypač tiems pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija (aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba KrKl yra mažesnis kaip 60 ml/min.), senyviems pacientams (≥ 65 metų), diuretikų vartojantiems pacientams arba antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireikšusi hipotenzija. Prieš pradėdant skirti Steglatro, reikia įvertinti skysčių kiekį organizme ir prireikus jį koreguoti. Pradėjus gydymą reikia stebėti skysčių trūkumo organizme požymių bei simptomų pasireiškimą.

Dėl savo veikimo mechanizmo ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę ir padidina kreatinino koncentraciją serume bei sumažina aGFG. Kreatinino koncentracija serume padidėjo labiau, o aGFG sumažėjo labiau tiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

Tuo atveju, kai ertugliflozino vartojantiems pacientams yra gretutinių būklių, kurios gali lemti skysčių netekimą organizme (pvz., virškinimo trakto sutrikimas), rekomenduojama atidžiai stebėti skysčių kiekį organizme (pvz., tirti fizinę būklę, matuoti kraujospūdį, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokritą) ir elektrolitų koncentracijas serume. Reikėtų apsvarstyti gydymo ertuglifloziniu laikino nutraukimo galimybę, kol skysčių kiekis susikoreguos.

Diabetinė ketoacidozė

Buvo gauta pranešimų apie retus DKA atvejus, įskaitant pavojų gyvybei ir mirtį lėmusius atvejus, pasireiškusius klinikinių tyrimų metu ir po vaistinių preparatų patekimo į rinką natrio ir gliukozės nešiklio-2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2*, *SGLT2*) inhibitorių vartojusiems pacientams. Taip pat tokių atvejų buvo nustatyta ertugliflozino klinikinių tyrimų metu. Kai kuriais atvejais šios būklės eiga buvo atipinė ir gliukozės koncentracija kraujyje padidėjo tik vidutiniškai (koncentracijos buvo mažesnės kaip 14 mmol/l [250 mg/dl]). Nežinoma, ar vartojant didesnes ertugliflozino dozes, DKA pasireišimo tikimybė padidėja.

Pasireiškus nespecifiniams simptomams, pavyzdžiui, pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, pernelyg didiam troškuliui, kvėpavimo pasunkėjimui, sumišimui, neįprastam nuovargiui ar mieguistumui, būtina apsvarstyti diabetinės ketoacidozės pasireišimo riziką. Pasireiškus šioms simptomams, reikia nedelsiant ištirti, ar pacientui nėra ketoacidozės, nežiūrint į tai, kokia yra gliukozės koncentracija kraujyje.

Pacientų, kuriems buvo įtarta arba diagnozuota DKA, gydymą ertuglifloziniu reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kurie hospitalizuojami didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminės sunkios ligos, gydymą reikia laikinai nutraukti. Abiem atvejais gydymą ertuglifloziniu galima atnaujinti iš karto po to, kai paciento būklė stabilizuojasi.

Prieš pradėdant vartoti ertugliflozino, reikia įvertinti paciento anamnezės veiksnius, kurie galėtų skatinti ketoacidozės pasireiškimą.

Pacientai, kuriems gali būti didesnė DKA pasireišimo rizika, yra nedidelį beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz., 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu suaugusiųjų diabetu [LASD] sergantys pacientai, arba anksčiau pankreatitu persirgę pacientai), taip pat pacientai, kuriems yra būklių, dėl kurių yra sumažėjęs maisto suvartojimas arba pasireiškia sunki dehidracija, pacientai, kuriems buvo sumažintos insulino dozės,

bei pacientai, kuriems yra padidėjęs insulino poreikis dėl ūminės ligos, chirurginės operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokie pacientai SGLT2 inhibitorių turi vartoti atsargiai.

Pacientų, SGLT2 inhibitoriaus vartojimo metu patyrusių DKA, gydymo SGLT2 inhibitoriumi atnaujinti nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai yra nustatyti ir pašalinti kiti aiškūs būklę skatinantys veiksniai.

Ertugliflozino saugumas ir veiksmingumas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl šiems pacientams ertugliflozino vartoti negalima. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad 1 tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus gydant SGLT2 inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Apatinių galūnių amputacija

Vykstančio ertugliflozino klinikinio tyrimo duomenimis, šio vaistinio preparato pridėjus prie jau skiriamo gydymo 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga, nustatytas maždaug 1,2-1,6 karto padidėjęs apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia pirštų) atvejų dažnis ertugliflozino vartojusiems pacientams. Ilgalaikiuose klinikiniuose kito SGLT2 inhibitoriaus tyrimuose taip pat buvo pastebėta padažnėjusių apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia pirštų) atvejų. Kadangi tokio poveikio mechanizmas nenustatytas, amputacijos rizikos veiksnių (išskyrus bendruosius rizikos veiksnius) nežinoma.

Prieš pradėdant skirti ertugliflozino, reikia apvarstyti paciento anamnezės veiksniais, kurie galėtų didinti amputacijos riziką. Laikantis atsargumo priemonių reikia apvarstyti tų pacientų, kuriems yra didesnė amputacijos atvejų rizika, atidus būklės stebėjimo poreikį bei svarbu patarti pacientams tinkamai profilaktiškai prižiūrėti pėdas ir vartoti pakankamai skysčių. Taip pat reikėtų apvarstyti gydymo ertugliflozino nutraukimo galimybę pacientams, kuriems pasireiškia reiškiniai, galinčiai lemti amputacijos galimybę, pavyzdžiui, apatinės galūnės odos opa, infekcija, osteomielitas ar gangrena.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ertugliflozino veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos, todėl pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, veiksmingumas yra sumažėjęs, ir, tikėtina, vaistinis preparatas nėra veiksmingas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo Steglatro nereikėtų pradėti skirti pacientams, kuriems aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba KrKl yra mažesnis kaip 60 ml/min. Dėl veiksmingumo sumažėjimo Steglatro vartojimą reikia visam laikui nutraukti, kai aGFG nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min./1,73 m² arba KrKl nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min.

Rekomenduojama stebėti inkstų funkciją, kaip nurodyta toliau:

- prieš pradėdant vartoti ertugliflozino ir reguliariai gydymo metu (žr. 4.2 skyrių);
- dažniau tiems pacientams, kuriems aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba KrKl yra mažesnis kaip 60 ml/min.

Hipoglikemija kartu skiriant insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų

Hipoglikemijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė ertugliflozino vartojant kartu su insulinu ir (arba) insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, kurie žinomai sukelia hipoglikemiją (žr. 4.8 skyrių). Todėl siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką, gali reikėti mažinti kartu su ertugliflozino vartojamų insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Vartojant ertugliflozino padidėja grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos pasireiškimo rizika. SGLT2 inhibitorių klinikinių tyrimų metu didesnė tikimybė pasireikšti grybelių sukeltoms lytinių organų infekcijoms buvo tiems pacientams, kurie jau anksčiau sirgo grybelių sukelta lytinių organų liga, ir neapipjaustytiems vyriškosios lyties pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti ir juos atitinkamai gydyti.

Šlapimo takų infekcijos

Gliukozės ekskrecija su šlapimu gali būti susijusi su padidėjusia šlapimo takų infekcijų pasireiškimo rizika. Šlapimo takų infekcijų dažnis pastebimai nesiskyrė 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes vartojusiųjų grupėse (4,0 % ir 4,1 %) bei placebo grupėje (3,9 %). Daugelis reiškinių buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo, nebuvo pranešta nė vieno sunkaus atvejo. Gydant pielonefritą ar urosepsį reikėtų apsvarstyti laikino ertugliflozino vartojimo nutraukimo poreikį.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena)

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie SGLT2 inhibitorius vartojančioms moterims ir vyrams nustatyto tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fornjė (*Fournier*) gangrena) atvejus. Tai yra retas, bet rimtas grėsmę paciento gyvybei galintis kelti reiškinys, kuriam pasireiškus būtina skubiai imtis chirurginių intervencinių priemonių ir taikyti gydymą antibiotikais.

Pacientus reikėtų informuoti, kad, tuo pat metu pasireiškus skausmui, skausmingumui, eritemai arba patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje, taip pat pradėjus karščiuoti arba sunegalavus, reikia kreiptis į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad nekrozuojantis fascitas gali išsivystyti po urogenitalinės infekcijos arba susiformavus abscesui tarpvietės srityje. Įtarus Fornjė gangreną, reikėtų nutraukti gydymą Steglatro ir kuo skubiau pradėti gydymą (įskaitant gydymą antibiotikais ir negyvų audinių pašalinimą chirurginiu būdu).

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams gali būti didesnė skysčių trūkumo organizme rizika. 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie vartojo ertugliflozino, buvo dažniau nustatyta nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, lyginant su jaunesniais pacientais. Tikėtina, kad senyviems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, ertugliflozino veiksmingumas bus sumažėjęs (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Gydymo patirties pacientams, kuriems nustatyta I-II klasių pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association, NYHA*) klasifikaciją širdies nepakankamumas, yra nedaug. Vaistinio preparato skyrimo patirties klinikinių ertugliflozino tyrimų metu pacientams, kuriems yra III-IV klasių pagal NYHA klasifikaciją širdies nepakankamumas, neturima.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl vaistinio preparato veikimo mechanizmo, Steglatro vartojantiems pacientams šlapime bus nustatoma gliukozė. Glikemijos kontrolei stebėti reikėtų rinktis kitus tyrimų metodus.

Sąveika su 1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) tyrimu

Glikemijos kontrolei stebėti nerekomenduojama atlikti 1,5-AG tyrimo, kadangi SGLT2 inhibitorių vartojančių pacientų glikemijai vertinti 1,5-AG matavimas yra nepatikimas. Glikemijos kontrolei stebėti reikėtų rinktis kitus tyrimų metodus.

Laktozė

Tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Ertugliflozinas gali sustiprinti šlapimą varantį diuretikų poveikį ir didinti dehidratacijos bei hipotenzijos pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai (pvz., sulfonilurėjos dariniai) gali sukelti hipoglikemiją. Hipoglikemijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė ertugliflozino vartojant kartu su insulinu ir (arba) insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais. Todėl siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką, gali reikėti mažinti kartu su ertuglifloziniu vartojamų insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis ertugliflozino farmakokinetikai

Pagrindinis ertugliflozino klirenso mechanizmas yra jo metabolizmas dalyvaujant UGT1A9 ir UGT2B7.

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikti vienos dozės vartojimo projekto vaistinių preparatų sąveikos tyrimai rodo, kad ertugliflozino farmakokinetikos nekeičia kartu paskirtas sitagliptinas, metforminas, glimepiridas ar simvastatinas.

Paskyrus kartotines rifampino (UGT ir CYP induktoriaus) dozes, ertugliflozino AUC ir C_{max} rodikliai sumažėjo atitinkamai 39 % ir 15 %. Šis ekspozicijos sumažėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais fermentų induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu) nesitikima.

UGT inhibitorių vartojimo įtakos ertugliflozino farmakokinetikai klinikinių tyrimų nebuvo atlikta, tačiau nemanoma, kad galimas ertugliflozino ekspozicijos padidėjimas dėl UGT slopinimo būtų kliniškai reikšmingas.

Ertugliflozino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikti vaistinių preparatų sąveikos tyrimai rodo, kad ertugliflozinas neturi kliniškai reikšmingo poveikio sitagliptino, metformino ir glimepirido farmakokinetikai.

Kartu skiriant simvastatino ir ertugliflozino, atitinkamai 24 % ir 19 % padidėjo simvastatino AUC ir C_{max} rodikliai bei atitinkamai 30 % ir 16 % padidėjo simvastatino rūgšties AUC ir C_{max} rodikliai. Šių nedidelių simvastatino ir simvastatino rūgšties rodiklių padidėjimų mechanizmas nežinomas ir jis nėra nulemtas ertugliflozino sukeliama OATP slopinimo. Šie rodiklių padidėjimai nėra laikomi kliniškai reikšmingais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ertugliflozino vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad ertugliflozinas gali veikti inkstų vystymąsi ir jų brendimą (žr. 5.3 skyrių). Todėl Steglatro negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Neturima informacijos apie ertugliflozino išsiskyrimą į motinos pieną, jo poveikį žindomam kūdikiui arba poveikį pieno gaminimuisi. Ertugliflozino išsiskiria į laktuojančių žiurkių patelių pieną ir sukelia poveikį laktuojančių žiurkių palikuoniams. Buvo pastebėtas farmakologinio veikimo nulemtas poveikis žiurkių jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Kadangi žmogaus inkstai bręsta vaisiui esant gimdoje ir per pirmuosius 2 gyvenimo metus, kai gali pasireikšti ekspozicija dėl su motinos pienu išsiskiriančio vaistinio preparato, todėl pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Steglatro negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ertugliflozino poveikis žmonių vaisingumui tirtas nebuvo. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu jokio poveikio gyvūnų vislumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ertugliflozinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientus reikia įspėti apie galimą hipoglikemijos pasireiškimo riziką, kai Steglatro vartojama kartu su insulinu ar insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, taip pat apie galimą padidėjusią su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, pasireiškimo riziką (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Apibendrinti placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu vertintas Steglatro 5 mg ir 15 mg saugumas, duomenys

Saugumo duomenys pirmiausia buvo įvertinti apibendrinus trijų 26 savaičių trukmės, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis. Vieno tyrimo metu ertugliflozino buvo skiriama monoterapijai, o dviejų tyrimų metu vaistinio preparato buvo skiriama papildomam gydymui (žr. 5.1 skyrių). Šie duomenys atspindi 1 029 pacientų ekspoziciją ertuglifloziniu, o vidutinė ekspozicijos trukmė buvo maždaug 25 savaitės. Pacientai vartojo 5 mg ertugliflozino dozę (N = 519), 15 mg ertugliflozino dozę (N = 510) arba placebo (N = 515) kartą per parą.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos visos klinikinių tyrimų programos duomenimis buvo grybelių sukelta išorinių lytinių organų ir makšties infekcija bei kitos grybelių sukeltos moteriškųjų lytinių organų infekcijos. Sunkių diabetinės ketoacidozės atvejų pasireiškė retai. Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažniai nurodyti poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“, taip pat žr. 4.4 skyrių.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal jų pasireiškimo dažnį ir organų sistemų klasę (OSK). Dažnio kategorijos nurodytos naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Grybelių sukelta išorinių lytinių organų ir makšties infekcija bei kitos grybelių sukeltos moteriškųjų lytinių organų infekcijos* [†]
Dažni	Kandidozinis balanitas ir kitos grybelių sukeltos vyriškųjų lytinių organų infekcijos* [†]
Nežinomas	Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena)*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Hipoglikemija* [†]
Reti	Diabetinė ketoacidozė* [†]
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Skysčių trūkumas organizme* [†]

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni	Padažnėjęs šlapinimasis†
Nedažni	Dizurija, padidėjusi kreatinino koncentracija ar sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis†
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažni	Išorinių lytinių organų ir makšties niežulys
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Troškulys§
Tyrimai	
Dažni	Pakitusi lipidų koncentracija serume¶, padidėjęs hemoglobino kiekis**, padidėjęs karbamido azoto kiekis kraujyje¶¶

* Žr. 4.4 skyrių.

† Papildoma informacija pateikiama toliau esančiuose poskyriuose.

‡ Įskaitant: poliakiuriją, nenugalimą norą šlapintis, poliuriją, padidėjusį šlapimo kiekį ir nikturiją.

§ Įskaitant: troškulį ir polidipsiją.

¶ Vidutinis procentinis MTL-Ch verčių pokytis nuo pradinių reikšmių vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę, lyginant su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 5,8 % ir 8,4 %, lyginant su 3,2 %; bendrojo cholesterolio verčių pokytis buvo atitinkamai 2,8 % ir 5,7 %, lyginant su 1,1 %; tačiau DTL-Ch verčių pokytis buvo atitinkamai 6,2 % ir 7,6 %, lyginant su 1,9 %. Procentinio trigliceridų verčių pokyčio nuo pradinių reikšmių mediana vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę, lyginant su placebo poveikiu, buvo atitinkamai -3,9 % ir -1,7 %, lyginant su 4,5 %.

** Pacientų dalis, kuriems bent vieną kartą hemoglobino koncentracija buvo padidėjusi > 2,0 g/dl, buvo didesnė 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėse (atitinkamai 4,7 % ir 4,1 %), lyginant su placebo grupės pacientais (0,6 %).

¶¶ Pacientų dalis, kuriems bent kartą karbamido azoto kiekio kraujyje reikšmės padidėjo ≥ 50 % arba reikšmės viršijo VNR, skaitine verte buvo didesnė 5 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėje ir buvo didesnė 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėje (atitinkamai 7,9 % ir 9,8 %), lyginant su placebo grupės pacientais (5,1 %).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Skysčių trūkumas organizme

Ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris ir pasireikšti su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apibendrintais placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reiškinių (dehidratacijos, nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, presinkopės, sinkopės, hipotenzijos ir ortostatinės hipotenzijos) pasireiškimo dažnis buvo nedidelis (< 2 %) ir reikšmingai nesiskyrė ertugliflozino vartojusiųjų ir placebo grupėse. Analizuojant pacientų pogrupius ir remiantis didesnės apimties III fazės tyrimų duomenimis nustatyta, kad asmenims, kuriems aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m², ≥ 65 metų asmenims ir diuretikų vartojusiesiems asmenims skysčių trūkumo organizme atvejų pasireiškimo dažnis buvo didesnis ertugliflozino vartojusiųjų grupėse, lyginant su palyginamųjų grupių pacientais (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Asmenims, kuriems aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m², šių atvejų pasireiškimo dažnis buvo 5,1 %, 2,6 % ir 0,5 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų pacientų grupėse ir palyginamųjų grupių pacientams, o asmenims, kuriems aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², šių atvejų dažnis buvo atitinkamai 6,4 %, 3,7% ir 0 %.

Hipoglikemija

Apibendrintais placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, dokumentuotų hipoglikemijos atvejų dažnis 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėse buvo didesnis (5,0 % ir 4,5 %), lyginant su placebo grupe (2,9 %). Šioje populiacijoje sunkių hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo po 0,4 % kiekvienoje grupėje. Kai ertugliflozino buvo skiriama monoterapijai, hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis ertugliflozino vartojusiųjų grupėse buvo po 2,6 % abejose grupėse ir 0,7 % placebo grupėje. Kai ertugliflozino buvo skiriama papildomam gydymui kartu su metforminu, hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo 7,2 % vartojusiesiems 5 mg ertugliflozino dozę, 7,8 % vartojusiesiems 15 mg ertugliflozino dozę ir 4,3 % placebo grupėje.

Kai ertugliflozino buvo pridėdama prie gydymo metforminu ir lyginama su sulfonilurėjos poveikiu, hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis vartojusiesiems sulfonilurėjos (27 %), lyginant su vartojusiaisiais ertugliflozino (5,6 % ir 8,2 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę ir 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiesiems pacientams).

Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurių pagrindiniam gydymui buvo skiriama insulino, SU arba meglitinidų preparatų, dokumentuotų hipoglikemijos atvejų dažnis buvo 36 %, 27 % ir 36 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebo vartojusiųjų grupėse (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Diabetinė ketoacidozė

Visų klinikinių tyrimų programos duomenimis, ketoacidozės atvejų nustatyta 3 iš 3 409 (0,1 %) ertugliflozino vartojusių pacientų ir 0,0 % palyginamųjų grupių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis bei su inkstais susiję reiškiniai

Pacientams, kuriems buvo skiriamas tęstinis gydymas ertuglifloziniu, iš pradžių buvo nustatytas vidutinės kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas ir vidutinio aGFG sumažėjimas, tačiau paprastai šie pokyčiai buvo laikini. Pacientams, kuriems tyrimų pradžioje buvo nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pastebėti didesni vidutinių šių rodiklių reikšmių pokyčiai, kurie 26-ąją savaitę nepagerėjo iki pradinių reikšmių; šie pokyčiai išnyko nutraukus gydymą.

Su inkstais susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., ūminė inkstų pažeida, inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis prerenalinis nepakankamumas) gali pasireikšti ertugliflozino vartojantiems pacientams, ypatingai tiems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas; pastariesiems su inkstų funkcijos sutrikimu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 2,5 %, 1,3 % ir 0,6 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebo vartojusiems pacientams.

Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Apibendrintais trijų placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, grybelių sukeltų moteriškųjų lytinių organų infekcijų (pvz., lytinių organų kandidozės, grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos, makšties infekcijos, vulvito, išorinių lytinių organų ir makšties kandidozės, grybelių sukeltos išorinių lytinių organų ir makšties infekcijos, vulvovaginito) pasireiškė 9,1 %, 12 % ir 3,0 % moterų, kurios vartojo atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebo. Dėl pasireiškusių grybelių sukeltų lytinių organų infekcijų moterims tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prirėikė nutraukti 0,6 % ir 0 % atitinkamai ertugliflozino ir placebo vartojusių pacienčių (žr. 4.4 skyrių).

Tų pačių tyrimų apibendrintais duomenimis, grybelių sukeltų vyriškųjų lytinių organų infekcijų (pvz., kandidozinio balanito, balanopostito, lytinių organų infekcijos, grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos) pasireiškė 3,7 %, 4,2 % ir 0,4 % vyrų, kurie vartojo atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebo. Grybelių sukeltų vyriškųjų lytinių organų infekcijų dažniau pasireiškė neapipjaustytiems vyrams. Dėl pasireiškusių grybelių sukeltų lytinių organų infekcijų vyrams tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prirėikė nutraukti 0,2 % ir 0 % atitinkamai ertugliflozino ir placebo vartojusių pacientų. Retais atvejais buvo nustatyta fimozė ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Nenustatyta, kad ertugliflozinas sukeltų kokį nors toksinį poveikį sveikiems savanoriams asmenims per burną skiriant iki 300 mg vienkartinės dozės ir 2 savaites skiriant kartotines dozės iki 100 mg per parą. Nebuvo nustatyta ūminių perdozavimo simptomų ir požymių.

Perdozavimo atveju reikia pradėti taikyti įprastines palaikomąsias priemones (pvz., šalinti neabsorbuotą vaistinį preparatą iš virškinimo trakto, stebėti klinikinę būklę bei skirti palaikomąjį

gydymą), kaip to reikalauja klinikinė paciento būklė. Ertugliflozino pašalinimas hemodializės būdu tirtas nebuvo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – diabetui gydyti skiriami vaistai, natrio ir gliukozės nešiklio-2 (SGLT2) inhibitoriai, ATC kodas – A10BK04.

Veikimo mechanizmas

SGLT2 yra svarbiausias nešiklis, atsakingas už filtruotos gliukozės reabsorbciją iš kanalėlių spindžio atgal į kraujotaką. Ertugliflozinas yra stiprus, selektyvus ir grįžtamasis SGLT2 inhibitorius. Slopindamas SGLT2 veikimą, ertugliflozinas sumažina filtruotos gliukozės reabsorbciją inkstuose, sumažina gliukozės slenkstį inkstuose ir tokiu būdu didina gliukozės ekskreciją su šlapimu.

Farmakodinaminis poveikis

Gliukozės ekskrecija su šlapimu ir šlapimo tūris

Skiriant vienkartinę ir kartotines ertugliflozino dozes sveikiems savanoriams asmenims ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausantis su šlapimu ekskretuojamos gliukozės kiekio padidėjimas. Nuo dozės priklausomo atsako farmakodinamikos modeliavimas rodo, kad 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes pasireiškia beveik maksimali gliukozės ekskrecija su šlapimu, t. y., pasireiškia atitinkamai 87 % ir 96 % slopinimas nuo didžiausiųjų verčių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ertugliflozino veiksmingumas ir saugumas buvo ištirti atlikus 7 daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo ar veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotus, III fazės klininius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4 863 pacientai, sirgę 2 tipo diabetu, įskaitant 468 pacientų, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, tyrimą. Pacientų pasiskirstymas pagal rases buvo toks: 76,8 % buvo baltaodžių, 13,3 % azijiečių, 5,0 % juodaodžių ir 4,8 % kitų rasių pacientų. Ispaniškosios ar Lotynų Amerikos kilmės pacientai sudarė 24,2 % tirtosios populiacijos. Vidutinis pacientų amžius buvo 57,8 metų (svyravo nuo 21 metų iki 87 metų), 25,8 % pacientų buvo ≥ 65 metų, o 4,5 % jų – ≥ 75 metų.

Ertugliflozino poveikis buvo tirtas jo skiriant monoterapijai arba kartu su metforminu ir (arba) dipeptidil-peptidazės 4 (DPP-4) inhibitoriumi. Ertugliflozino poveikis taip pat buvo tirtas jo skiriant papildomam diabeto gydymui, įskaitant kartu su insulinu ir sulfonilurėjos vaistiniais preparatais, 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas.

Monoterapija

Iš viso 461 pacientas, kuriam buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriam glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant dietą bei fizinius pratimus, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, placebo kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ertugliflozino monoterapijos veiksmingumą bei saugumą. Pacientai, kurie nevartojo jokio gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančio gydymo, buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebo kartą per parą (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Placebu kontroliuoto Steglatro monoterapijos tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebas
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Pradinis (vidurkis)	8,2	8,4	8,1
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-0,8	-1,0	0,2
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	44 (28,2)[§]	54 (35,8)[§]	20 (13,1)
Kūno svoris (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Pradinis (vidurkis)	94,0	90,6	94,2
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95% PI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal gydymą, laiką, anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus, pradinį aGFG ir laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

[‡] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu.

[§] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Ertugliflozino skyrimas papildomam gydymui kartu su metforminu

Iš viso 621 pacientas, kuriam buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriam glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant monoterapiją metforminu ($\geq 1\ 500$ mg per parą), dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, placebu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti papildomam gydymui kartu su metforminu skiriamo ertugliflozino veiksmingumą bei saugumą. Pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebo kartą per parą, kartu tęsiant ankstesnį gydymą metforminu (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Placebu kontroliuoto Steglatro derinio su metforminu tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebas
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Pradinis (vidurkis)	8,1	8,1	8,2
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	73 (35,3)[§]	82 (40,0)[§]	33 (15,8)
Kūno svoris (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Pradinis (vidurkis)	84,9	85,3	84,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal gydymą, laiką, anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus (metformino monoterapiją ar gydymą metforminu + kitu vaistiniu preparatu), pradinį aGFG (ir tolesnes reikšmes), menopauzės buvimą, stratifikavimo veiksnius randomizacijos metu (vyrų, moterų premenopauzėje, moterų, kurioms yra perimenopauzės laikotarpis arba < 3 metai po menopauzės, moterų, kurioms praėjo ≥ 3 metai po menopauzės) bei laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

[‡] p \leq 0,001 lyginant su placebo poveikiu.

[§] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, lyginant ertugliflozino ir glimepirido poveikius, jų skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu

Iš viso 1 326 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant monoterapiją metforminu, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 52 savaičių trukmės, veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti kartu su metforminu skiriamo ertugliflozino veiksmingumą bei saugumą. Pacientai, kurie jau vartojo metformino monoterapiją ($\geq 1\ 500$ mg per parą), buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba glimepirido kartą per parą, kartu tęsiant ankstesnį gydymą metforminu. Glimepirido buvo pradėdama skirti po 1 mg per parą ir jo dozė buvo laipsniškai didinama iki didžiausios 6 mg ar 8 mg per parą dozės (priklausomai nuo kiekvienoje šalyje patvirtintos didžiausios jo dozės) arba iki didžiausios toleruotos dozės, arba glimepirido dozė buvo laipsniškai mažinama siekiant išvengti ar koreguoti hipoglikemiją. Vidutinė glimepirido paros dozė buvo 3,0 mg (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuoto tyrimo, lyginusio Steglatro ir glimepirido poveikį, jų skiriant papildomam gydymui pacientams, kurių glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama vartojant metformino, rezultatai po 52 savaičių*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepiridas
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Pradinis (vidurkis)	7,8	7,8	7,8
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Skirtumas nuo glimepirido (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Kūno svoris (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Pradinis (vidurkis)	87,9	85,6	86,8
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-3,0	-3,4	0,9
Skirtumas nuo glimepirido (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausių kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal gydymą, laiką, anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus (monoterapiją ar gydymą dviem vaistiniais preparatais), pradinį aGFG (ir tolesnes reikšmes) bei laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką. Laikas buvo vertinamas kaip kategorinis kintamasis.

[‡] Ne prastesnis poveikis yra apibrėžiamas, kai vidurkių skirtumo dvikrypčio 95 % pasikliautinio intervalo (PI) viršutinė riba yra mažesnė kaip 0,3 %.

[§] $p < 0,001$ lyginant su glimepirido poveikiu.

Faktorinės analizės tyrimas skiriant ertugliflozino ir sitagliptino papildomam gydymui kartu su metforminu

Iš viso 1 233 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti 5 mg arba 15 mg ertugliflozino dozių, skiriamų kartu su 100 mg sitagliptino doze, veiksmingumą ir saugumą, lyginant su kiekvienu gydymo komponentu atskirai. Pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant monoterapiją metforminu ($\geq 1\ 500$ mg per parą), buvo atsitiktine tvarka priskirti vienai iš penkių tiriamųjų grupių su veikliuoju vaistiniu preparatu: skiriant 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozes, 100 mg sitagliptino arba 100 mg sitagliptino derinį kartu su 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozėmis; šių vaistinių preparatų buvo skiriama kartą per parą pacientams kartu tęsiant ankstesnį gydymą metforminu (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Faktorinės analizės tyrimo, vertinusio Steglatro ir sitagliptino derinio poveikį, jų skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu bei lyginant su kiekvienu gydymo komponentu atskirai, rezultatai po 26 savaičių*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptinas 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptinas 100 mg	Steglatro 15 mg + Sitagliptinas 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Pradinis (vidurkis)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Skirtumas nuo sitagliptino					
Steglatro 5 mg				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Steglatro 15 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(MK vidurkis [†] , 95 % PI)					
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Kūno svoris (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Pradinis (vidurkis)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Skirtumas nuo sitagliptino					
(MK vidurkis [†] , 95 % PI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal gydymą, laiką, pradinį aGFG ir laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

[‡] p < 0,001 lyginant su palyginamąja grupe.

[§] p < 0,001 lyginant su atitinkamomis ertugliflozino ar sitagliptino dozėmis (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Ertugliflozino skyrimas papildomam gydymui kartu su metformino ir sitagliptino deriniu

Iš viso 463 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant metformino ($\geq 1\ 500$ mg per parą) bei 100 mg sitagliptino dozės kartą per parą derinį, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, placebo kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ertugliflozino veiksmingumą bei saugumą. Pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebo kartą per parą, kartu tęsiant ankstesnį gydymą metformino bei sitagliptino deriniu (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Papildomam gydymui paskirto Steglatro kartu su metformino ir sitagliptino deriniu tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebas
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Pradinis (vidurkis)	8,1	8,0	8,0
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Kūno svoris (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Pradinis (vidurkis)	87,6	86,6	86,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal gydymą, laiką ir anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus.

[‡] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu.

Gydymas ertugliflozino ir sitagliptino deriniu

Iš viso 291 pacientas, kuriam buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriam glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant dietą bei fizinius pratimus, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, placebo kontroliuotame, 26 savaičių trukmės tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ertugliflozino ir sitagliptino derinio veiksmingumą bei saugumą. Pacientai, kurie anksčiau nevartojo jokio gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančio gydymo, buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta 5 mg ertugliflozino dozė arba 15 mg ertugliflozino dozė derinyje su sitagliptinu (100 mg dozė), arba vien placebo kartą per parą (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Ertugliflozino ir sitagliptino derinio tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg + Sitagliptinas	Ertugliflozinas 15 mg + Sitagliptinas	Placebas
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Pradinis (vidurkis)	8,9	9,0	9,0
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Kūno svoris (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Pradinis (vidurkis)	90,8	91,3	95,0
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N apima visus pacientus, kuriems buvo skirta bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė ir kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti, atsižvelgiant į tiesinį modelį, įskaitant gydymo, laiko bei laiko priklausomybės nuo gydymo sąveikos kintamuosius.

[‡] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu.

[§] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas

Specifinio tyrimo metu taip pat buvo atskirai įvertintas ertugliflozino veiksmingumas diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (468 pacientams, kuriems aGFG rodmuo buvo nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min./1,73 m²).

HbA1c rodmens mažiausių kvadrantų (MK) vidurkio pokytis nuo pradinių reikšmių (95 % PI) buvo -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) ir -0,41 (-0,56; -0,27) atitinkamai placebo grupėje, vartojusiesiems 5 mg ertugliflozino dozę ir 15 mg ertugliflozino dozę. HbA1c rodmens sumažėjimas ertugliflozino vartojusiųjų grupėse reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės. Iš anksto numatyta veiksmingumo glikemijos kontrolei analizė buvo netiksli dėl draudžiamų gretutinių gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų vartojimo. Vėliau atliktos analizės, į kurią nebuvo įtraukti tų pacientų, kurie vartojo draudžiamų vaistinių preparatų, duomenys, metu nustatyta, kad skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes nustatytasis pagal placebo poveikį koreguotasis HbA1c rodmens sumažėjimas buvo atitinkamai -0,14 (-0,36; 0,08) ir -0,33 (-0,55; -0,11).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Trijų placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, skiriant ertugliflozino buvo nustatytas statistiškai reikšmingas GKPN rodmens sumažėjimas. Skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes, pagal placebo poveikį koreguotasis GKPN rodmens sumažėjimas buvo atitinkamai 1,92 mmol/l ir 2,44 mmol/l (skiriant monoterapiją), 1,48 mmol/l ir 2,12 mmol/l (skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu) bei 1,40 mmol/l ir 1,74 mmol/l (skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu ir sitagliptinu).

Skiriant ertugliflozino ir sitagliptino derinį, nustatytas reikšmingai didesnis GKPN rodmens sumažėjimas, lyginant su vien sitagliptino arba vien ertugliflozino poveikiu, arba su placebo poveikiu. Skiriant 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozes kartu su sitagliptinu, nustatytas didesnis GKPN rodmens sumažėjimas nuo 0,46 mmol/l iki 0,65 mmol/l, lyginant su vien ertugliflozino poveikiu, arba nuo 1,02 mmol/l iki 1,28 mmol/l, lyginant su vien sitagliptino poveikiu. Pagal placebo poveikį koreguotasis GKPN rodmens sumažėjimas skiriant 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozes kartu su sitagliptinu, buvo atitinkamai 2,16 mmol/l ir 2,56 mmol/l.

Veiksmingumas pacientams, kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo ≥ 8 %

Monoterapijos tyrimo su pacientais, kuriems glikemija iki tyrimo buvo kontroliuojama tik skiriant dietą bei fizinius pratimus ir kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo 7,0-10,5 %, duomenimis nustatyta, kad tame tiriamųjų asmenų pogrupyje, kurių pradinis HbA1c rodmuo buvo ≥ 8 %, tyrimo metu buvo pasiektas pagal placebo poveikį koreguotasis HbA1c rodmens sumažėjimas 1,11 % ir 1,52 % atitinkamai vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes.

Ertugliflozino skyrimo papildomam gydymui kartu su metforminu tyrimo su pacientais, kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo 7,0-10,5 %, duomenimis nustatyta, kad tame tiriamųjų asmenų pogrupyje, kurių pradinis HbA1c rodmuo buvo ≥ 9 %, tyrimo metu buvo pasiektas pagal placebo poveikį koreguotasis HbA1c rodmens sumažėjimas 1,31 % ir 1,43 % atitinkamai vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes.

Pacientų, kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant metformino ir kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo 7,5-11,0 %, tyrimo metu nustatyta, kad tame pacientų pogrupyje, kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo ≥ 10 % ir kuriems buvo skirta 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozė kartu su sitagliptinu, HbA1c rodmuo sumažėjo 2,35 % ir 2,66 %, lyginant su 2,10 %, 1,30 % ir 1,82 % sumažėjimu atitinkamai skiriant vien 5 mg ertugliflozino, vien 15 mg ertugliflozino ir vien sitagliptino.

Gliukozės koncentracija po valgio

Monoterapijos tyrimo duomenimis, skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes nustatytas statistiškai reikšmingas pagal placebo poveikį koreguotasis GKPV po 2 valandų rodmens sumažėjimas 3,83 mmol/l ir 3,74 mmol/l.

Kraujospūdis

Trijų 26 savaičių trukmės placebo kontroliuotų tyrimų metu nustatyta, kad skiriant ertugliflozino sumažėjo sistolinis kraujospūdis (SKS). Skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes, nustatytas statistiškai reikšmingas pagal placebo poveikį koreguotasis SKS sumažėjimas atitinkamai nuo 2,9 mmHg iki 3,7 mmHg ir nuo 1,7 mmHg iki 4,5 mmHg.

52 savaičių trukmės veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuoto tyrimo metu, kai poveikis buvo lyginamas su glimepiridu, nustatyta, kad skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes SKS sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo atitinkamai 2,2 mmHg ir 3,8 mmHg, o glimepirido vartojusiems asmenims SKS nuo pradinių reikšmių padidėjo 1,0 mmHg.

Pogrūpių analizė

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams vartojant ertugliflozino, kliniškai reikšmingas HbA_{1c} rodmenų sumažėjimas buvo nustatytas visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių, lytį, rasę, etninę grupę, geografinį regioną, pradinį KMI, pradinį HbA_{1c} ir 2 tipo cukrinio diabeto trukmę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ertugliflozino tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendroji informacija

Farmakokinetinės ertugliflozino savybės sveikiems savanoriams asmenims ir 2 tipo diabetu sergantiems pacientams yra panašios. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatytos AUC ir C_{max} plazmoje vidutinės reikšmės buvo, atitinkamai, 398 ng·val./ml ir 81 ng/ml, skiriant 5 mg ertugliflozino dozę kartą per parą, bei, atitinkamai, 1 193 ng·val./ml ir 268 ng/ml, skiriant 15 mg ertugliflozino dozę kartą per parą. Ertugliflozino skiriant kartą per parą pusiausvyrinė apykaita pasiekama po 4-6 dienų. Ertugliflozinui nebūdinga nuo laiko priklausoma farmakokinetika, o skiriant kartotines dozes plazmoje jo susikaupia iki 10-40 %.

Absorbcija

Suvartojus per burną vienkartinę 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę nevalgius, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro po 1 valandos nuo dozės vartojimo (T_{max} mediana). Ertugliflozino C_{max} ir AUC rodmenys plazmoje didėja proporcingai dozei, skiriant vienkartinės dozes nuo 0,5 mg iki 300 mg bei skiriant kartotines dozes nuo 1 mg iki 100 mg. Absoliutusias geriamojo ertugliflozino biologinis prieinamumas, nustatytas skiriant 15 mg dozę, yra maždaug 100 %.

Ertugliflozino skiriant kartu su daug riebalų turinčiu ir labai kaloringu maistu bei lyginant su farmakokinetika nevalgius, ertugliflozino C_{max} rodmuo sumažėja 29 %, o T_{max} rodmuo pailgėja 1 valanda, tačiau tai neįtakoja AUC rodmens. Nustatytoji maisto įtaka ertugliflozino farmakokinetikai nėra laikoma kliniškai reikšminga, todėl ertugliflozino galima vartoti valgio metu arba nevalgius. III fazės klinikinių tyrimų metu ertugliflozino buvo skiriama neatsižvelgiant į maistą.

Ertugliflozinas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, *BCRP*) nešiklių substratas.

Pasiskirstymas

Į veną suleidus vaistinio preparato dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nustatytas vidutinis ertugliflozino pasiskirstymo tūris buvo 86 litrai. Ertugliflozino prisijungimo prie plazmos baltymų rodiklis yra 93,6 % ir jis nepriklauso nuo ertugliflozino koncentracijos plazmoje. Prisijungimas prie plazmos baltymų pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingai nepakinta. Ertugliflozino koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,66.

Ertugliflozinas *in vitro* nėra organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporters* – *OAT1*, *OAT3*), organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporters* – *OCT1*, *OCT2*) arba organinius

anijonus pernešančių polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptides* – *OATP1B1*, *OATP1B3*) substratas.

Biotransformacija

Pagrindinis ertugliflozino klirenso mechanizmas yra jo metabolizmas. Svarbiausias ertugliflozino metabolizmo mechanizmas yra UGT1A9 ir UGT2B7 katalizuojama O-gliukuronizacija į du gliukuronidus, kurie yra farmakologiškai neaktyvūs, kai susidaro kliniškai reikšmingos jų koncentracijos. CYP fermentų katalizuojamas ertugliflozino metabolizmas (oksidacija) yra minimalus (12 %).

Eliminacija

Į veną suleidus 100 µg ertugliflozino dozę, vidutinis sisteminis klirensas iš plazmos buvo 11 l/val. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, apskaičiuotas vidutinis pusinės eliminacijos laikas 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, buvo 17 valandų. Per burną paskyrus [¹⁴C]-ertugliflozino tirpalo sveikiems savanoriams asmenims, atitinkamai maždaug 41 % ir 50 % su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo buvo aptinkama išmatose ir šlapime. Tik 1,5 % paskirtosios dozės buvo pašalinama nepakitusio ertugliflozino pavidalu su šlapimu ir 34 % dozės buvo pašalinama nepakitusio ertugliflozino pavidalu su išmatomis; greičiausiai tai susiję su gliukuronidų metabolitų ekskrecija su tulžimi ir vėlesne jų hidrolize iki pirminės medžiagos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

I fazės klinikinės farmakologijos tyrimo su 2 tipo diabetu sergusiais pacientais, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (nustatytas pagal aGFG), duomenimis, paskyrus vienkartinę 15 mg ertugliflozino dozę, ertugliflozino AUC rodmuo vidutiniškai padidėjo ≤ 1,7 karto, lyginant su tiriamaisiais asmenimis, kurių inkstų funkcija normali. Šis ertugliflozino AUC rodmens padidėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Kliniškai reikšmingu ertugliflozino C_{max} rodmens skirtumų tarp įvairių pacientų grupių su skirtinga inkstų funkcija nenustatyta. Gliukozės ekskrecijos su šlapimu per 24 valandas rodmuo mažėjo didėjant inkstų funkcijos sutrikimo sunkumui (žr. 4.4 skyrių). Ertugliflozino jungimasis prie plazmos baltymų pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų funkcija, nepakito.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), ertugliflozino ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Ertugliflozino AUC rodmuo sumažėjo maždaug 13 %, o C_{max} rodmuo sumažėjo maždaug 21 %, lyginant su tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali. Šis ertugliflozino ekspozicijos sumažėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Neturima klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją (sunkus) kepenų funkcijos sutrikimas. Ertugliflozino jungimasis prie plazmos baltymų pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nepakito.

Vaikų populiacija

Ertugliflozino tyrimų su vaikais neatlikta.

Amžiaus, kūno svorio, lyties ir rasės įtaka

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, kūno svoris, lytis ir rasa neturi kliniškai reikšmingos įtakos ertugliflozino farmakokinetikai.

Vaistų sąveika

Ertugliflozino tyrimai in vitro

Tyrimų *in vitro* duomenimis, ertugliflozinas ir ertugliflozino gliukuronidai neslopino ar nedeaktyvavo CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ar 3A4 fermentų, taip pat neindukavo CYP 1A2, 2B6 ar 3A4 fermentų. Ertugliflozinas ir ertugliflozino gliukuronidai *in vitro* neslopino UGT 1A6, 1A9 ar 2B7

fermentų aktyvumo. Ertugliflozinas *in vitro* buvo silpnas UGT 1A1 ir 1A4 fermentų inhibitorius, esant didesnėms, visgi kliniškai nereikšmingoms, jo koncentracijoms. Ertugliflozino gliukuronidai šių izofermentų neveikė. Apibendrinant, nesitikima, kad ertugliflozinas galėtų veikti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos eliminuoja išvardyti fermentai, farmakokinetiką.

Ertugliflozinas ar ertugliflozino gliukuronidai *in vitro* reikšmingai neslopina P-gp, OCT2, OAT1 ar OAT3 nešiklių arba OATP1B1 ir OATP1B3 pernešančių polipeptidų, kai susidaro kliniškai reikšmingos jų koncentracijos. Apibendrinant, nesitikima, kad ertugliflozinas galėtų veikti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratais, farmakokinetiką.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, ūminio toksinio poveikio, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Bendras toksinis poveikis

Buvo atlikti geriamųjų kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, vaistinio preparato skiriant atitinkamai iki 13 savaičių, 26 savaičių ir 39 savaičių laikotarpiais. Toksinio poveikio požymiai, kurie vertinti kaip nepageidaujami, paprastai buvo stebimi susidarant tokioms vaistinio preparato ekspozicijoms, kurios buvo 77 kartus ar dar daugiau didesnės nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos (pagal AUC), susidarančios skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ) 15 mg per parą. Daugelis toksinio poveikio požymių atitiko farmakologinį vaistinio preparato poveikį ir buvo susiję su gliukozės praradimu su šlapimu; šie požymiai buvo sumažėję kūno svoris ir riebalinio kūno audinio kiekis, padidėjęs suėdamo maisto kiekis, viduriavimas, dehidratacija, sumažėjęs gliukozės kiekis serume ir padidėję kiti serumo rodikliai, atspindintys sustiprėjusius baltymų metabolizmą, gliukoneogenezę bei elektrolitų pusiausvyros pokyčius, taip pat šlapimo pokyčiai, pavyzdžiui, poliurija, gliukozurija ir kalciurija. Mikroskopiniai pokyčiai, susiję su gliukozurija ir (arba) kalciurija, buvo pastebėti tik graužikams; šie pokyčiai buvo tokie: inkstų kanalėlių išsiplėtimas, antinksčių žievės glomerulinės zonos hipertrofija (žiurkėms) ir padidėjęs kaulų akytosios medžiagos kiekis (žiurkėms). Nebuvo nustatyta kitokio nepageidaujamo toksinio poveikio požymių, išskyrus vėmimą, šunims, kuriems susidarė 379 kartus didesnė ekspozicija nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos (pagal AUC), susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą.

Kancerogeniškumas

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio pelėms tyrimo metu per burną į skrandį buvo skiriamos 5 mg/kg, 15 mg/kg ir 40 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės. Skiriant iki 40 mg/kg per parą dozes (kurios atitinka 41 kartą didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos pagal AUC rodmenį, susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą) su ertugliflozino poveikiu susijusių navikų susidarymo nepastebėta. 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo metu per burną į skrandį buvo skiriamos 1,5 mg/kg, 5 mg/kg ir 15 mg/kg per parą ertugliflozino dozės. Nustatyta tokių su ertugliflozino poveikiu susijusių navikų duomenų kaip padidėjęs gerybinės antinksčių medulinės feochromocitomos dažnis žiurkių patinams (skiriant 15 mg/kg per parą dozę). Šis poveikis buvo siejamas su angliavandenių malabsorbcija ir dėl to sutrikusia kalcio homeostaze; toks poveikis nėra vertinamas kaip žmonėms svarbi rizika. Dozė, kai dar nenustatoma navikų susidarymo (angl. *no-observed-effect level*, *NOEL*), buvo 5 mg/kg per parą (tai atitinka maždaug 16 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos, susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą).

Mutageniškumas

Atlikus mikroorganizmų grįžtamųjų mutacijų, *in vitro* citogenetinius (žmogaus limfocitų) bei *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimus buvo nustatyta, kad ertugliflozinas neturėjo mutageninio ar klastogeninio poveikio pasireiškiant jo metaboliniam aktyvumui ar jam nepasireiškiant.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio žiurkių vislumui ir jų embrionų vystymuisi tyrimo metu žiurkių patinams bei patelėms buvo skirtos 5 mg/kg, 25 mg/kg ir 250 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės. Skiriant 250 mg/kg per parą dozę jokio poveikio gyvūnų vislumui nenustatyta (ši dozė atitiko maždaug 386 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą, lyginant pagal AUC rodmenį). Ertugliflozinas neigiamai neveikė žiurkių ir triušių jauniklių vystymosi rodmenų, kai vaistinio preparato ekspozicija patelėms buvo atitinkamai 239 kartus ir 1 069 kartus didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Skiriant žiurkių patelėms toksišką dozę (250 mg/kg per parą), nustatyti mažesni jų vaisių gyvybingumo rodikliai ir dažnesni vidaus organų apsigimimai; šiuo atveju ekspozicija patelėms buvo 510 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, nustatytas sumažėjęs postnatalinis jauniklių augimas bei vystymasis, kai žiurkėms nuo 6-os gestacijos dienos iki 21-os laktacijos dienos buvo skiriamos ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės (jos atitiko 239 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį). Buvo stebimas abiejų lyčių jauniklių lytinio brendimo sulėtėjimas skiriant 250 mg/kg per parą dozę (ji atitiko 620 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą, lyginant pagal AUC rodmenį).

Kai ertugliflozino buvo skiriama žiurkių jaunikliams postnataliniame laikotarpyje nuo 21-os dienos iki 90-os dienos (šis laikotarpis atitiko vėlyvąjį antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrą, kai vystosi inkstai), buvo nustatyti padidėję inkstų svoriai, prasiplėtę inksto geldelė ir kanalėliai bei inkstų kanalėlių mineralizacija, kai ekspozicija gyvūnams buvo 13 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Buvo pastebėtas poveikis kaulams (trumpesnis šlaunikaulio ilgis, padidėjęs kaulų akytosios medžiagos kiekis šlaunikaualyje), o taip pat vėlesnis lytinis subrendimas, kai ekspozicija gyvūnams buvo 817 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Poveikiai inkstams ir kaulams nebuvo iki galo išnykę po 1 mėnesio trukmės laikotarpio neskiriant vaistinio preparato.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Laktozė monohidratas

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė 2910/6 (E464)

Laktozė monohidratas

Makrogolis 3350 (E1521)

Triacetinas (E1518)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC/PA/Aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės, kuriose yra 14, 28, 30, 84, 90 arba 98 plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės, kuriose yra 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Steglatro 5 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje. Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

STEGLATRO 5 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglatro 5 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1267/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1267/003 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/004 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/005 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1267/006 (90 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/013 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Steglatro 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

STEGLATRO 5 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglatro 5 mg tabletės
ertugliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

STEGLATRO 15 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglatro 15 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1267/007 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/008 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1267/009 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/010 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/011 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1267/012 (90 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1267/014 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Steglatro 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

STEGLATRO 15 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglatro 15 mg tabletės
ertugliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Steglatro 5 mg plėvele dengtos tabletės **Steglatro 15 mg plėvele dengtos tabletės** ertugliflozinas (*ertugliflozinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Steglatro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Steglatro
3. Kaip vartoti Steglatro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Steglatro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Steglatro ir kam jis vartojamas

Kas yra Steglatro

Steglatro sudėtyje yra veikliosios medžiagos ertugliflozino.

Steglatro priklauso vaistų, kurie vadinami natrio ir gliukozės nešiklio-2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2, SGLT2*) inhibitoriais, grupei.

Kam Steglatro vartojamas

- Steglatro sumažina cukraus kiekį kraujyje suaugusiems pacientams (18 metų ir vyresniems), kurie serga 2 tipo diabetu.
- Steglatro galima vartoti vieną arba kartu su kai kuriais kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais.
- Steglatro vartojimo metu reikia ir toliau laikytis dietos bei fiziškai mankštintis.

Kaip Steglatro veikia

Ertugliflozinas veikia blokuodamas SGLT2 baltymą inkstuose. Dėl to cukrus iš kraujo yra pašalinamas su šlapimu.

Kas yra 2 tipo diabetas?

2 tipo diabetas yra tokia būklė, kai organizme gaminama nepakankamai insulino arba organizme gaminamas insulinas veikia ne taip gerai, kaip turėtų. Organizme taip pat gali gamintis per daug cukraus. Kai taip atsitinka, cukrus (gliukozė) kaupiasi kraujyje. Tai gali lemti tokius sunkius sveikatos sutrikimus, pavyzdžiui: širdies ligą, inkstų ligą, aklumą ir sutrikusią kraujotaką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Steglatro

Steglatro vartoti negalima:

- jeigu yra alergija ertugliflozinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Steglatro ir šio vaisto vartojimo metu, jeigu:

- Jums yra inkstų problemų;
- Jums yra ar anksčiau buvo mieliagrybių sukelta makšties ar varpos infekcija;
- Jums kada nors anksčiau buvo sunki širdies liga arba sirgote insultu;
- sergate 1 tipo diabetu. Steglatro negalima vartoti šiai ligai gydyti;
- vartojate kitų vaistų nuo diabeto; vartojant tam tikrų vaistų yra didesnė tikimybė sumažėti cukraus kiekiui Jūsų kraujyje;
- Jums gali būti padidėjusi dehidratacijos rizika (pavyzdžiui, jeigu vartojate šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų [diuretikų] ar kraujospūdį mažinančių vaistų arba jeigu esate vyresni kaip 65 metų). Pasitarkite dėl būdų, kaip galėtumėte išvengti dehidratacijos;
- Jums greitai mažėja kūno svoris, pasireiškia pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, labai stiprus troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salsvas iškvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo skonio pojūtis burnoje arba pasikeitęs Jūsų šlapimo ar prakaito kvapas; visais šiais atvejais nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę. Šie simptomai gali būti vadinamosios „diabetinės ketoacidozės“ požymiais – tai diabetu sergantiesiems galinti pasireikšti būklė, atsirandanti dėl padidėjusio „ketoninių kūnų“ kiekio šlapime ar kraujyje (šiuos pokyčius galima nustatyti atlikus tyrimus). Diabetinės ketoacidozės atsiradimo rizika gali padidėti ilgai badaujant, be saiko vartojant alkoholio, pasireiškus skysčių trūkumui, staiga sumažinus insulino dozę arba padidėjus insulino poreikiui dėl atliekamos didelės apimties chirurginės operacijos ar sunkios ligos;
- anksčiau Jums buvo atlikta apatinės galūnės amputacija.

Svarbu reguliariai tikrinti savo pėdas ir laikytis visų kitų sveikatos priežiūros specialisto pateiktų pėdų priežiūros bei pakankamo skysčių vartojimo patarimų. Turėtumėte nedelsdami pranešti gydytojui, jeigu pastebėtumėte pėdų odos žaizdų ar spalvos pokyčių arba jeigu Jums pasireikštų bet koks pėdų jautrumas ar skausmas. Kai kurių tyrimų duomenys rodo, kad ertugliflozino vartojimas galėjo prisidėti prie dažnesnių apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia pirštų) atvejų pasireiškimo.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums tuo pat metu pasireikštų skausmas lyties organų srityje arba srityje tarp lyties organų ir išangės arba tos vietos taptų skausmingos, jos paraustų arba patintų, taip pat pradėtumėte karščiuoti arba pasijustumėte blogai. Šie simptomai gali būti retos, bet rimtos ar net grėsmę gyvybei keliančios infekcijos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu arba Fornjė gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, požymis. Fornjė gangreną būtina nedelsiant gydyti.

Kai šio vaisto vartojama derinyje su insulinu ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančiais vaistais, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija). Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą insulino ar kitų vaistų dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gliukozės kiekis šlapime

Dėl šio vaisto veikimo mechanizmo, vartojant šio vaisto Jūsų šlapimo tyrimuose bus aptinkama cukraus (gliukozės).

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Nėra žinoma, ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas, jo vartojant vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Steglatro

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų, kurie didina šlapimo išsiskyrimą (diuretikų);
- jeigu vartojate kitų cukraus kiekį Jūsų kraujyje mažinančių vaistų, pavyzdžiui, insulino ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančius vaistus.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl ko nors abejojate), pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėra žinoma, ar Steglatro vartojimas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, pasitarkite su gydytoju dėl geriausių būdų kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo metu. Nėštumo metu Steglatro nevartokite.

Nežinoma, ar Steglatro išsiskiria į motinos pieną. Jeigu vartojate Steglatro, pasitarkite su gydytoju dėl geriausio kūdikio žindymo būdo. Žindymo laikotarpiu Steglatro nevartokite.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Šio vaisto vartojant kartu su insulinu ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančiais vaistais, gali per daug sumažėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje (pasireikšti hipoglikemija) ir dėl to atsirasti tokių simptomų kaip drebulys, prakaitavimas ir sutrikusi rega; visa tai gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite jokių įrenginių ar mechanizmų, jeigu Steglatro vartojimo metu jaučiate galvos svaigimą.

Steglatro sudėtyje yra laktozės

Steglatro sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Steglatro

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

- Pradinė Steglatro dozė yra viena 5 mg tabletė, kuri vartojama kasdien. Gydytojas nuspręs, ar Jums reikia didinti dozę iki 15 mg.
- Gydytojas Jums paskirs reikiamą vaisto dozę. Nekeiskite vaisto dozės, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Kaip vartoti šio vaisto

- Nurykite tabletes; jeigu Jums yra sutrikęs rijimas, tabletes galite sulaužyti ar susmulkinti.
- Vartokite vieną tabletę kasdien rytais. Stenkitės vaisto vartoti tuo pačiu dienos metu; tai padės nepamiršti vaisto vartojimo.
- Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.
- Vartojant Steglatro reikia ir toliau laikytis dietos bei fiziškai mankštintis.

Ką daryti pavartojus per didelę Steglatro dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Steglatro dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Steglatro

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai kuo greičiau prisiminę. Vis dėlto, jeigu jau arti kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite ir toliau vaisto vartokite įprastai.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Steglatro

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireikštų bet kuri iš toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių.

Diabetinė ketoacidozė (reta būklė, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

Toliau nurodyti diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“):

- padidėjęs „ketoninių kūnų“ kiekis šlapime ar kraujyje;
- greitai mažėjantis kūno svoris;
- pykinimas ar vėmimas;
- pilvo skausmas;
- labai stiprus troškulys;
- greitas ir gilus kvėpavimas;
- sumišimas;
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
- salsvas iškvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo skonio pojūtis burnoje arba pasikeitęs Jūsų šlapimo ar prakaito kvapas.

Šių požymių gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje. Gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą Steglatro.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas arba Fornjė gangrena (dažnis nežinomas, negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Rimta genitalijų arba srities tarp lyties organų ir išangės minkštųjų audinių infekcija (simptomus žr. poskyryje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jeigu pastebėtumėte bet kurį anksčiau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę.

Kiek galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte toliau nurodytus šalutinius reiškinius.

Dehidratacija (per didelis skysčių netekimas organizme; dažnas reiškinys, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Dehidratacijos simptomai yra tokie:

- burnos sausmė;
- galvos svaigimo, svaigulio ar silpnumo pojūtis, ypač stojantis;
- alpimas.

Jums gali dažniau pasireikšti dehidratacija, jeigu:

- Jums yra inkstų problemų;
- vartojate šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų (diuretikų) ar kraujospūdį mažinančių vaistų;
- esate 65 metų ar vyresni.

Sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija; dažnas reiškinys)

Gydytojas Jums pasakys, kaip gydyti sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje ir ką reikia daryti, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų ar požymių. Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamų insulino ar kitų vaistų nuo diabeto dozes.

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai ir požymiai gali būti tokie:

- galvos skausmas;
- mieguistumas;
- dirglumas;
- alkio pojūtis;
- galvos svaigimas;
- sumišimas;
- prakaitavimas;
- nervingumo pojūtis;
- silpnumo pojūtis;
- padidėjęs širdies susitraukimų dažnis.

Jeigu pastebėtumėte kurį nors iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių, kaip galėdami greičiau kreiptis į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Steglatro

Labai dažni

- mieliagyrių sukelta makšties infekcija (pienligė).

Dažni

- mieliagyrių sukelta varpos infekcija;
- pakitęs šlapinimasis, įskaitant nenugalimą norą dažniau šlapintis, padidėjusį išskiriamo šlapimo kiekį ar šlapinimąsi naktimis;
- troškulys;
- makšties niežėjimas;
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį urėjos kiekį Jūsų kraujyje;
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį bendrojo ar „blogojo“ cholesterolio (vadinamojo MTL rodmenys – tam tikrų riebalų kraujyje) kiekį,
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį raudonųjų kraujo ląstelių (vadinamojo hemoglobino) kiekį Jūsų organizme.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusią inkstų funkciją (pavyzdžiui, pakitusį kreatinino kiekį);
- skausmingas šlapinimasis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Steglatro

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu pakuotė yra pažeista arba yra klajojimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Steglatro sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ertugliflozinas.
 - Kiekvienoje Steglatro 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu).
 - Kiekvienoje Steglatro 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė (E460), laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių), karboksimetilkrakmolo A natrio druska, magnio stearatas (E470b).
 - Tabletės plėvelė: hipromeliozė 2910/6 (E464), laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių), makrogolis 3350 (E1521), triacetinas (E1518), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172).

Steglatro išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Steglatro 5 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos spalvos, 6,4 x 6,6 mm dydžio, trikampės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „701“, o kita pusė yra lygi.
- Steglatro 15 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra raudonos spalvos, 9,0 x 9,4 mm dydžio, trikampės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „702“, o kita pusė yra lygi.

Steglatro tiekiamas Aliuminio/PVC/PA/Aliuminio lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 14, 28, 30, 84, 90 ar 98 plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse arba 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: + 351 21 4465700
clie@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.