

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Steglatro 5 mg apvalkotās tabletes  
Steglatro 15 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Steglatro 5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 5 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) (*ertugliflozinum*).

### *Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību*

Katra tablete satur 28 mg laktozes (monohidrāta veidā).

### Steglatro 15 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 15 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) (*ertugliflozinum*).

### *Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību*

Katra tablete satur 85 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

### Steglatro 5 mg apvalkotās tabletes

Rozā, 6,4 x 6,6 mm, trijstūra formas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “701” vienā pusē un gludas otrā pusē.

### Steglatro 15 mg apvalkotās tabletes

Sarkanās, 9,0 x 9,4 mm, trijstūra formas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “702” vienā pusē un gludu otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Steglatro indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai kā papildlīdzeklis diētai un fiziskām aktivitātēm:

- monoterapijā pacientiem, kuriem metformīna lietošana ir atzīta par nepiemērotu zāļu nepanesības vai kontraindikāciju dēļ;
- papildus citām zālēm diabēta ārstēšanai.

(Pētījumu rezultātus par kombinācijām un iedarbību uz glikēmijas kontroli skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Ieteicamā ertugliflozīna sākumdeva ir 5 mg vienreiz dienā. Pacientiem, kuri panes 5 mg ertugliflozīna vienreiz dienā, devu var palielināt līdz 15 mg vienreiz dienā, ja nepieciešama papildu glikēmijas kontrole.

Ja ertugliflozīnu lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar šķidruma zudumu pirms ertugliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja aizmirsts lietot vienu šo zāļu devu, pacientam tā jālieto, tiklīdz viņš par to atceras. Pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot divas Steglatro devas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pirms Steglatro lietošanas sākuma un periodiski pēc tam ieteicams izvērtēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šīs zāles nav ieteicams sākt lietot pacientiem, kuriem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir mazāks par 60 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja aGFĀ pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai ja CrCl vērtība pastāvīgi ir mazāka par 45 ml/min, Steglatro lietošana jāpārtrauc.

Steglatro nedrīkst lietot pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā (ESRD; *end-stage renal disease*), vai pacienti, kuriem tiek veikta dialīze, jo šādiem pacientiem nav paredzams, ka tas būtu efektīvs.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ertugliflozīna deva nav jāpielāgo. Ertugliflozīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un to neiesaka lietot šādiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki cilvēki (≥65 gadus veci)*

Ertugliflozīna devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, netiek ieteikta. Jāņem vērā nieru darbības rādītāji un šķidruma zuduma risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pieredze par Steglatro lietošanu ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežota.

#### *Pediātriskā populācija*

Ertugliflozīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Steglatro jālieto iekšķīgi vienreiz dienā, no rīta, kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Rīšanas grūtību gadījumā tableti drīkst salauzt vai sasmalcināt, jo tā ir tūlītējas iedarbības zāļu forma.

## 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Vispārīgi

Steglatro nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

##### Hipotensija/ šķidruma zudums

Ertugliflozīns izraisa osmotisku diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā šķidruma zudumu. Tādēļ pēc tam, kad sāka Steglatro lietošana, var rasties simptomātiska hipotensija (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ mazāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir mazāks par 60 ml/min, gados vecākiem cilvēkiem (≥65 gadi), pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, vai pacientiem, kuri lieto antihipertensīvos līdzekļus un kuriem anamnēzē ir hipotensija. Pirms tiek sāka Steglatro lietošana, jānovērtē un, ja nepieciešams, jākorrigē šķidruma statuss. Pēc terapijas uzsākšanas jāraugās, vai nerodas attiecīgas pazīmes un simptomi.

Ertugliflozīns tam piemītošā darbības mehānisma dēļ ierosina osmotisku diurēzi, paaugstina kreatinīna koncentrāciju serumā un samazina aGFĀ. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kreatinīna koncentrācijas serumā pieaugums un aGFĀ samazinājums bija izteiktāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientiem, kuri lieto ertugliflozīnu, ir slimības, kuru dēļ iespējams šķidruma zudums (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi uzraudzīt šķidruma statusu (piemēram, veicot fiziskus izmeklējumus, mērot asinsspiedienu un veicot laboratoriskas pārbaudes, tai skaitā nosakot hematokrīta vērtību) un elektrolītu līmeni. Līdz šķidruma zuduma koriģēšanai ieteicams uz laiku pārtraukt terapiju ar ertugliflozīnu.

##### Diabētiskā ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas ziņots par retiem DKA gadījumiem, tai skaitā par dzīvībai bīstamiem gadījumiem un gadījumiem ar letālu iznākumu, kas radušies pacientiem, kuri lietojuši nātrija-glikozes ko-transportproteīna-2 (SGLT2; *sodium glucose co-transporter-2*) inhibitorus, un par tādiem gadījumiem ziņots arī ertugliflozīna klīniskajos pētījumos. Vairākos gadījumos šāds stāvoklis izpaudās atipiski, ar tikai mēreni paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs zem 14 mmol/l (250 mg/dl). Nav zināms, vai lielāka DKA iespējamība ir tad, ja lieto lielākas ertugliflozīna devas.

Diabētiskās ketoacidozes risks jāņem vērā nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, sāpju vēderā, pārmērīgi stipru slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apmulsuma, neparasta noguruma vai miegainības, gadījumā. Ja pacientiem rodas šādi simptomi, nekavējoties jāpārbauda, vai nav ketoacidozes, neatkarīgi no glikozes koncentrācijas asinīs.

Ja ir aizdomas par DKA vai tā tiek diagnosticēta, ertugliflozīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Šo zāļu lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuri ir hospitalizēti saistībā ar apjomīgām ķirurģiskām procedūrām vai akūtu būtisku saslimšanu dēļ. Abos gadījumos ertugliflozīna lietošanu drīkst atsākt, tiklīdz pacienta stāvoklis stabilizējies.

Pirms tiek sāka ertugliflozīna lietošana, jāizvērtē, vai pacienta anamnēzē nav faktoru, kas varētu radīt noslieci uz ketoacidozi.

Pie pacientiem, kuriem varētu būt lielāks DKA risks, pieder pacienti ar zemām bēta šūnu funkcionālajām rezervēm (piemēram, pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir zems C peptīda līmenis vai latents autoimūns diabēts pieaugušā vecumā (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA), vai pacienti, kuriem anamnēzē ir pankreatīts), pacienti ar tādām slimībām, kuru rezultātā tiek ierobežota barības uzņemšana vai rodas smaga dehidratācija, pacienti, kuriem ir samazinātas insulīna devas, kā arī pacienti, kuriem akūtas saslimšanas, ķirurģiskas operācijas vai alkohola lietošanas dēļ ir nepieciešams lielāks insulīna daudzums. SGLT2 inhibitori šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kuriem iepriekš SGLT2 inhibitora lietošanas laikā bijusi DKA, terapiju ar SGLT2 inhibitoriem nav ieteicams atsākt, ja vien netiek identificēts un koriģēts cits pārliecinošs veicinošais faktors.

Ertugliflozīna drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, nav pierādīta, un ertugliflozīnu nedrīkst lietot 1. tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanai. Ierobežoti dati no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka, lietojot SGLT2 inhibitorus pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, bieži rodas DKA.

#### Apakšējo ekstremitāšu amputācija

Vēl arvien notiekošā klīniskā pētījumā par ertugliflozīna pievienošanu esošajai terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un pierādītu kardiovaskulāru slimību anamnēzē, ertugliflozīna grupā novērots 1,2-1,6 reizes lielāks apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaits. Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru arī novērots lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu skaits. Tā kā šis parādības mehānisms nav noskaidrots, amputācijas riska faktori, izņemot vispārējos riska faktorus, nav zināmi.

Pirms sākt ertugliflozīna lietošanu, apsveriet tos faktorus pacienta anamnēzē, kas var palielināt amputācijas risku. Piesardzības nolūkā jāapsver rūpīga tādu pacientu novērošana, kuriem ir lielāks amputācijas risks, un pacienti jākonsultē par regulāras profilaktiskas pēdu aprūpes un adekvātas hidratācijas nozīmi. Pacientiem ar sarežģījumiem, kas var rasties pirms amputācijas, piemēram, apakšējās ekstremitātes ādas čūlu, infekciju, osteomielītu vai gangrēnu, var apsvērt arī ertugliflozīna lietošanas pārtraukšanu.

#### Nieru darbības traucējumi

Ertugliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem efektivitāte ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās varētu nebūt vispār (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Steglatro nedrīkst sākt lietot pacientiem, kuriem aGFĀ ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir mazāks par 60 ml/min. Steglatro lietošana jāpārtrauc, ja aGFĀ pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai ja CrCl pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min, jo tādā gadījumā samazinās šo zāļu efektivitāte.

Ieteicams veikt nieru darbības pārbaudes pēc šādas shēmas:

- pirms tiek sākta ertugliflozīna lietošana un periodiski ārstēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- biežāk pacientiem, kuriem aGFĀ ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir mazāks par 60 ml/min.

#### Hipoglikēmija, ja vienlaicīgi lieto insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošus līdzekļus

Ja ertugliflozīnu lieto kombinācijā ar insulīnu un/vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem, kuri, kā zināms, izraisa hipoglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot kombinācijā ar ertugliflozīnu, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

#### Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Ertugliflozīns palielina dzimumorgānu sēnīšu infekciju risku. Pētījumos ar SGLT2 inhibitoriem lielāka dzimumorgānu sēnīšu infekciju rašanās iespējamība bija pacientiem, kuriem anamnēzē bija dzimumorgānu sēnīšu infekcijas, un vīriešiem, kuriem nebija veikta apgraizīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti atbilstoši jānovēro un jāārstē.

#### Urīnceļu infekcija

Glikozes izvadīšana ar urīnu var būt saistīta ar palielinātu urīnceļu infekciju risku. Urīnceļu infekciju biežums ertugliflozīna 5 mg un 15 mg grupās (4,0% un 4,1%) nebija izteikti atšķirīgs no placebo grupas (3,9%). Lielākā daļa šo notikumu bija viegli vai vidēji smagi, un netika ziņots par nopietniem gadījumiem. Ertugliflozīna lietošanas pārtraukšana uz laiku ir jāapsver, ārstējot pielonefrītu vai urosepsi.

### Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fasciīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem. Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējoša fasciīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Steglatro lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska brūču tīrīšana).

### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts šķidruma zuduma risks. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu, bija lielāka ar šķidruma zudumu saistītu blakusparādību sastopamība nekā jaunākiem pacientiem. Ertugliflozīnam paredzama samazināta efektivitāte gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Sirds mazspēja

Pieredze *New York Heart Association* (NYHA) I–II funkcionālās klases sirds mazspējas gadījumā ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes ar ertugliflozīnu pacientiem ar NYHA III–IV funkcionālās klases sirds mazspēju.

### Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā Steglatro darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto Steglatro, tiks konstatēta glikoze urīnā. Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai jāizmanto citas metodes.

### Mijiedarbība ar 1,5 anhidroglucitola (1,5 AG) testu

Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai nav ieteicams izmantot 1,5 AG testu, jo pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, 1,5 AG mērījumi ir neuzticami. Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai jāizmanto citas metodes.

### Laktoze

Tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, kopējo laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

#### *Diurētiskie līdzekļi*

Ertugliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu diurētisko iedarbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi*

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, izraisa hipoglikēmiju. Ja ertugliflozīnu lieto kombinācijā ar insulīnu un/vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem, tas var palielināt hipoglikēmijas risku. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar ertugliflozīnu, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

#### *Citu zāļu ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku*

Ertugliflozīna primārais klīrensa mehānisms ir metabolisms, ko nodrošina UGT1A9 un UGT2B7.

Ar veselām personām veikti mijiedarbības pētījumi, kuros izmantots vienas devas plānojums, liecina, ka ertugliflozīna farmakokinētiku neizmaina sitagliptīns, metformīns, glimepirīds un simvastatīns.

Lietojot vairākas rifampīna (UGT un CYP induktora) devas, ertugliflozīna AUC un  $C_{max}$  samazinās attiecīgi par 39% un 15%. Šādu kopējās iedarbības samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, tāpēc devas koriģēšana netiek ieteikta. Klīniski nozīmīga ietekme, lietojot kopā ar citiem induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu), nav paredzama.

UGT inhibitoru ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku nav pētīta klīniski, bet potenciāla ertugliflozīna darbības pastiprināšanās UGT inhibīcijas dēļ nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

#### Ertugliflozīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktie mijiedarbības pētījumi liecina, ka ertugliflozīnam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz sitagliptīna, metformīna vai glimepirīda farmakokinētiku.

Simvastatīna un ertugliflozīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā attiecīgi par 24% un 19% palielinājās simvastatīna AUC un  $C_{max}$  un attiecīgi par 30% un 16% palielinājās simvastatīna skābes AUC un  $C_{max}$ . Simvastatīna un simvastatīna skābes līmeņa nelielā pieauguma mehānismi nav zināmi, un ertugliflozīna izraisīta OATP inhibīcija nav iesaistīta. Šādu pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par ertugliflozīna lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pamatojoties uz pētījumu ar dzīvniekiem rezultātiem, ertugliflozīns var ietekmēt nieru attīstību un nobriešanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Steglatro nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Informācijas par ertugliflozīna klātbūtni cilvēka pienā un tā ietekmi uz zīdaini vai piena veidošanos nav. Ertugliflozīns ir atrodams žurku mātišu pienā, un tas ietekmēja to zīdītos mazuļus. Jaunām žurkām novērota ar farmakoloģisko darbību saistīta ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā cilvēka nierēs nobriest *in utero* un pirmo 2 dzīves gadu laikā, kad iespējama saskare ar šo vielu barošanas ar krūti ceļā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Steglatro nedrīkst lietot laikā, kamēr baro bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Ertugliflozīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ertugliflozīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Steglatro lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu blakusparādību, kas saistītas ar šķidrums zudumu, piemēram, ortostatiska reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

*Apkopojums par ar placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros vērtēts Steglatro 5 mg un 15 mg*  
Primāro drošuma novērtējumu veica, apkopojot trīs 26 nedēļas ilgu, ar placebo kontrolētu pētījumu datus. Vienā pētījumā ertugliflozīnu lietoja monoterapijā, bet divos pētījumos — kā papildu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šie dati atspoguļo ertugliflozīna ietekmi 1029 pacientiem, kuri to lietoja vidēji aptuveni 25 nedēļas. Pacienti saņēma ertugliflozīnu 5 mg devā (N=519), ertugliflozīnu 15 mg devā (N=510) vai placebo (N=515) vienreiz dienā.

Biežākās klīnisko pētījumu programmas laikā ziņotās nevēlamās blakusparādības bija vulvovagināla sēnīšu infekcija un citas sieviešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas. Retos gadījumos radās smaga diabētiskā ketoacidoze. Informāciju par biežumu skatīt punktā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” un skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži	Vulvovagināla sēnīšu infekcija un citas sieviešu dzimumorgānu sēnīšinfekcijas* <sup>†</sup>
Bieži	<i>Candida</i> balanīts un citas vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas* <sup>†</sup>
Nav zināmi	Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)*
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	Hipoglikēmija * <sup>†</sup>
Reti	Diabētiskā ketoacidoze* <sup>†</sup>
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Šķidruma zudums* <sup>†</sup>
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Pastiprināta urinēšana‡
Retāk	Dizūrija, paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/ samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums <sup>†</sup>
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Bieži	Vulvovagināla nieze
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>	
Bieži	Slāpes§
<b>Izmeklējumi</b>	
Bieži	Izmainīta lipīdu koncentrācija serumā <sup>¶</sup> , paaugstināts hemoglobīna līmenis <sup>**</sup> , paaugstināta urīnvielas slāpekļa koncentrācija <sup>¶¶</sup>

\* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

<sup>†</sup> Papildu informāciju skatīt turpmākajās rindkopās.

<sup>‡</sup> Ietver pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, poliūriju, palielinātu urīna daudzumu un niktūriju.

<sup>§</sup> Ietver slāpes un polidipsiju.

<sup>¶</sup> Lietojot ertugliflozīnu 5 mg devā un ertugliflozīnu 15 mg devā, salīdzinot ar placebo, ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 5,8% un 8,4% pret 3,2%; kopējam holesterīnam tās bija attiecīgi 2,8% un 5,7% pret 1,1% tomēr, ABL-H 6,2% un 7,6% pret 1,9%. Lietojot ertugliflozīnu 5 mg devā un ertugliflozīnu 15 mg devā, salīdzinot ar placebo, triglicerīdu procentuālā mediāna salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 3,9% un 1,7% pret 4,5%.

<sup>\*\*</sup> To pētāmo personu īpatsvars, kuriem hemoglobīna līmenis palielinājās vismaz par 1 vienību,  $> 2,0$  g / dl, bija lielāks 5 mg un 15 mg ertugliflozīna grupās (attiecīgi 4,7% un 4,1%), salīdzinot ar placebo grupu (0,6%).

<sup>¶¶</sup> To pētāmo personu īpatsvars, kuriem urīnvielas slāpekļa koncentrācijas asinīs vērtības pieaugums  $\geq 50\%$  palielinājās, un vērtība  $> ULN$ , bija skaitliski lielāka 5 mg ertugliflozīna grupā un augstāka 15 mg grupā (attiecīgi 7,9% un 9,8%) salīdzinājumā ar placebo grupu (5,1 %).



## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Šķidruma zudums

Ertugliflozīns izraisa osmotisko diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā šķidruma daudzuma samazināšanos un ar šķidruma zudumu saistītas nevēlamās blakusparādības. Ar placebo kontrolētajos pētījumos ar šķidruma zudumu saistīto nevēlamo blakusparādību (dehidratācijas, ortostatiskā reiboņa, pirmsģīboņa stāvokļa, samaņas zuduma, hipotensijas un ortostatiskas hipotensijas) sastopamība bija neliela (<2%) un ertugliflozīna un placebo grupās būtiski neatšķīrās. Plašākā 3. fāzes pētījumu apkopojumā apakšgrupu analizēs pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥65 gadi, un pētāmajām personām, kuras saņēma diurētisko līdzekļu terapiju, šķidruma zuduma sastopamība ertugliflozīna grupās salīdzinājumā ar salīdzinājuma grupu bija lielāka (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sastopamība ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un salīdzinājuma zāļu grupā bija attiecīgi 5,1%, 2,6% un 0,5%, bet pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija no 45 līdz <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sastopamība bija attiecīgi 6,4%, 3,7% un 0%.

### Hipoglikēmija

Placebo kontrolētu klīnisko pētījumu datu apkopojumā, dokumentētas hipoglikēmijas biežums pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu 5 mg un 15 mg devā (5,0% un 4,5%) salīdzinājumā ar placebo (2,9%) pieauga. Šajā populācijā smagas hipoglikēmijas sastopamība katrā no grupām bija 0,4%. ertugliflozīnu lietojot monoterapijā, hipoglikēmijas sastopamība bija 2,6% abās ertugliflozīna grupās un 0,7% placebo grupā. Lietojot papildus metformīnam, hipoglikēmijas sastopamība ertugliflozīna 5 mg grupā bija 7,2%, ertugliflozīna 15 mg grupā bija 7,8% un placebo grupā bija 4,3%.

Kad ertugliflozīnu lietoja papildus metformīnam un salīdzināja ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm, sulfonilurīnvielas grupas zāļu grupā hipoglikēmijas sastopamība (27%) bija lielāka nekā ertugliflozīna grupās (5,6% un 8,2%, lietojot attiecīgi 5 mg un 15 mg ertugliflozīna).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri kā pamata terapiju lietoja insulīna preparātus, SU grupas zāles vai meglitinīdu grupas zāles, dokumentētas hipoglikēmijas sastopamība, ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupā bija attiecīgi 36%, 27% un 36% (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

### Diabētiskā ketoacidoze

Klīnisko pētījumu programmā ketoacidoze tika konstatēta 3 no 3409 pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu (0,1%), un 0,0% pacientiem, kuri lietoja salīdzinājuma zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/ samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums un ar nierēm saistīti notikumi

Turpinot ārstēšanu, sākotnēji palielinātā vidējā kreatinīna koncentrācija un samazinātā vidējā aGFĀ vērtība parasti bija pārejošas. Pacientiem, kuriem sākotnēji bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, bija lielākas vidējās izmaiņas, kas 26. nedēļā nebija atgriezušās līdz sākotnējai vērtībai; šīs izmaiņas izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pacientiem, kuri lieto ertugliflozīnu, var rasties ar nierēm saistītas nevēlamās blakusparādības (piemēram, akūts nieru bojājums, nieru darbības traucējumi, akūta prerenāla mazspēja); it īpaši tas attiecas uz pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem — šajā populācijā ar nierēm saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupās bija attiecīgi 2,5%, 1,3% un 0,6%.

### Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Datu apkopojumā par trim ar placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem sievietēm dzimumorgānu sēnīšu infekcijas (piemēram, dzimumorgānu kandidoze, dzimumorgānu sēnīšu infekcija, maksts infekcija, vulvīts, vulvovagināla kandidoze, vulvovagināla sēnīšu infekcija, vulvovaginīts) radās attiecīgi 9,1%, 12% un 3,0% sievietēm, kuras lietoja ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo. Terapija sievietēm dzimumorgānu sēnīšu infekciju dēļ tika pārtraukta attiecīgi 0,6% un 0% pacientēm, kuras lietoja ertugliflozīnu vai placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tajā pašā datu apkopojumā vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas (piemēram, *Candida* balanīts, balanopostīts, dzimumorgānu infekcija, dzimumorgānu sēnīšu infekcija) radās attiecīgi 3,7%, 4,2% un 0,4% vīriešu, kuri lietoja ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo. Vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas biežāk radās vīriešiem, kuriem nebija veikta apgrauzīšana. Terapija vīriešiem dzimumorgānu sēnīšu infekciju dēļ tika pārtraukta attiecīgi 0,2% un 0% pacientu, kuri lietoja ertugliflozīnu vai placebo. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgrauzīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Veseliem cilvēkiem lietojot līdz pat 300 mg lielas vienreizējas perorālas devas un vairākas līdz 100 mg lielas devas katru dienu 2 nedēļu garumā, netika novērota nekāda ertugliflozīna toksicitāte. Nekonstatēja nekādus iespējamus akūtus simptomus un pārdozēšanas pazīmes.

Pārdozēšanas gadījumā jāveic ierastie atbalstošie pasākumi (piemēram, jāizvada neuzsūkusies masa no kuņģa-zarnu trakta, jānodrošina klīniska uzraudzība un jāveic atbalstoša ārstēšana) atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Ertugliflozīna izvadīšana hemodialīzes ceļā nav pētīta.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles diabēta ārstēšanai, nātrija- glikozes ko-transportproteīna2 ( SGLT2) inhibitors, ATKĶ kods: A10BK04.

#### Darbības mehānisms

SGLT2 ir galvenais transporta proteīns, kas nodrošina glikozes uzsūkšanos atpakaļ asinsritē no glomerulārā filtrāta. Ertugliflozīns ir spēcīgs, selektīvs un atgrīzenisks SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, ertugliflozīns samazina filtrētās glikozes atpakaļuzsūkšanos nierēs un pazemina nieru glikozes sliekšni, tādējādi palielinot glikozes izvadīšanu ar urīnu.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Glikozes izvadīšana ar urīnu un urīna tilpums*

Veselām pētāmajām personām un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc vienreizējas un vairāku ertugliflozīna devu lietošanas novērots no zāļu devas atkarīgs ar urīnu izvadītās glikozes daudzuma pieaugums. Devas-atbildes reakcijas modeļi liecina, ka ertugliflozīna 5 mg un 15 mg devas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ļauj panākt gandrīz maksimālu glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIAR), nodrošinot attiecīgi 87% un 96% no maksimālās inhibīcijas.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Ertugliflozīna efektivitāte un drošums pētīti 7 daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo vai aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos, kuros piedalījušies 4863 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp pētījumā, kurā piedalījušies 468 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 76,8% piederēja baltajai rasei, 13,3% — aziātu rasei, 5,0% — melnajai rasei un 4,8% — citām grupām. Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes pacienti veidoja 24,2% no populācijas. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 57,8 gadi (diapazons no 21 līdz 87 gadiem), un 25,8% pacientiem bija  $\geq 65$  gadi, un 4,5% pacientu bija  $\geq 75$  gadi.

Ertugliflozīns pētīts kā monoterapija un kombinācijā ar metformīnu un/vai dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoru. Kombinācijā ar pašlaik lietotām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, tai skaitā insulīnu un sulfonilurīnvielas grupas zālēm, ertugliflozīns pētīts arī pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

#### *Monoterapija*

Kopumā 461 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar diētu un fiziskajām aktivitātēm, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna monoterapijas efektivitāti un drošumu. Šie pacienti, kuri nesaņēma nekādu citu pamata terapiju glikozes līmeņa pazemināšanai, tika randomizēti, lai vienreiz dienā lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo (skatīt 2. tabulu).

**2. tabula. 26. nedēļas rezultāti ar placebo kontrolētā Steglatro monoterapijas pētījumā\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,2	8,4	8,1
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-0,8	-1,0	0,2
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-1,0 <sup>‡</sup> (-1,2, -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,4, -0,9)	
<b>Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija &lt;7 %</b>	44 (28,2) <sup>§</sup>	54 (35,8) <sup>§</sup>	20 (13,1)
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	94,0	90,6	94,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-3,2	-3,6	-1,4
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-1,8 <sup>‡</sup> (-2,6, -0,9)	-2,2 <sup>‡</sup> (-3,0, -1,3)	

\* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

<sup>†</sup> Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši ārstēšanai, laikam, iepriekš saņemtajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

<sup>‡</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo (pamatoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistiskās regresijas modeļa un izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošo datu vērtību vietā).

#### *Ertugliflozīns kā papildu terapija kombinācijā ar metformīnu*

Kopumā 621 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīna monoterapiju ( $\geq 1500$  mg dienā), piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar metformīnu. Pacienti tika randomizēti, lai vienreiz dienā papildus pamata terapijas ar metformīnu turpināšanai lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo (skatīt 3. tabulu).

**3. tabula. 26. nedēļas rezultāti ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā Steglatro lietoja kombinācijā ar metformīnu\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,1	8,1	8,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,0
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)	
<b>Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija &lt;7%</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	84,9	85,3	84,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-3,0	-2,9	-1,3
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,0)	

\* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

<sup>†</sup> Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši ārstēšanai, laikam, iepriekš lietotajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai (metformīna monoterapija vai metformīns + cits glikozes līmeni pazeminošais līdzeklis), sākotnējās aGFĀ vērtības (pastāvīga vērtība), menopauzes statusa randomizācija apakšgrupā (vīrieši, sievietes pirms menopauzes, sievietes menopauzē vai < 3 gadu laikā pēc menopauzes, sievietes, kurām pēc menopauzes pagājuši ≥ 3 gadi) un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

<sup>‡</sup> p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo (pamatojoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistiskās regresijas modeļa un izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošo datu vērtību vietā).

*Ar aktīvu līdzekli kontrolēts pētījums par ertugliflozīnu salīdzinājumā ar glimepirīdu, lietojot tos kā papildu terapiju kombinācijā ar metformīnu*

Kopumā 1326 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīna monoterapiju, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 52 nedēļas ilgā, ar aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar metformīnu. Pacienti, kuri saņēma metformīna monoterapiju (≥ 1500 mg dienā), tika randomizēti, lai vienreiz dienā papildus turpinātai pamata terapijai ar metformīnu lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai glimepirīdu. Glimepirīda sākumdeva bija 1 mg dienā, un to titrēja līdz maksimālajai devai 6 vai 8 mg dienā (atkarībā no katrā valstī apstiprinātās maksimālās devas) vai līdz maksimālajai panesamajai devai, vai arī titrēja uz leju, lai izvairītos no hipoglikēmijas vai to koriģētu. Glimepirīda vidējā dienas deva bija 3,0 mg (skatīt 4. tabulu).

**4. tabula. 52. nedēļas rezultāti ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā, kurā Steglatro salīdzināja ar glimepirīdu, lietojot tos kā papildu terapiju pacientiem, kuru stāvokli nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīnu\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirīds
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	7,8	7,8	7,8
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Atšķirība no glimepirīda (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0, 0,2)	
<b>Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija &lt;7 %</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	87,9	85,6	86,8
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-3,0	-3,4	0,9
Atšķirība no glimepirīda (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8, -3,8)	

\* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

<sup>†</sup> Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši ārstēšanai, laikam, iepriekš saņemtajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai (monoterapija vai divkārša terapija), sākotnējai aGFĀ vērtībai (pastāvīga vērtība) un laika un ārstēšanas mijiedarbībai. Laiku uzskatīja par kategorijas mainīgo.

<sup>‡</sup> Vismaz līdzvērtīgs statuss tiek konstatēts tad, ja vidējās atšķirības divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) augšējā robeža ir mazāka par 0,3%.

<sup>§</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar glimepirīdu.

*Faktoriālais pētījums ar ertugliflozīnu un sitagliptīnu kā papildu kombinēto terapiju ar metformīnu*  
Kopumā 1233 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā, lai vērtētu ertugliflozīna 5 mg vai 15 mg efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar sitagliptīnu 100 mg devā un salīdzinot ar atsevišķajām sastāvdaļām. Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuru stāvokli nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīna monoterapiju ( $\geq 1500$  mg dienā), tika randomizēti vienā no piecām aktīvās terapijas grupām: ertugliflozīns 5 mg vai 15 mg, sitagliptīns 100 mg vai sitagliptīns 100 mg kombinācijā ar 5 mg vai 15 mg ertugliflozīna, ko lietoja vienreiz dienā, papildus turpinātai pamata terapijai ar metformīnu (skatīt 5. tabulu).

**5. tabula. 26. nedēļas rezultāti faktoriālajā pētījumā par Steglatro un sitagliptīnu kā papildu kombinētu terapiju, ko lieto kopā ar metformīnu, salīdzinājumā ar atsevišķi lietotām sastāvdaļām\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Sitagliptīns 100 mg</b>	<b>Steglatro 5 mg + sitagliptīns 100 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg + sitagliptīns 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Atšķirība no sitagliptīna				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	
Steglatro 15 mg					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
(LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)					
<b>Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija &lt;7%</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Atšķirība no sitagliptīna				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5, -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,6)
(LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)					

\* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

<sup>†</sup> Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši ārstēšanai, laikam, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

<sup>‡</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar kontroles grupu.

<sup>§</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar atbilstošo ertugliflozīna vai sitagliptīna devu (pamatojoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistiskās regresijas modeļa, izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošu datu vērtību vietā).

#### *Ertugliflozīns kā papildu terapija kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu*

Kopumā 463 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīnu ( $\geq 1500$  mg dienā) un sitagliptīnu devā 100 mg vienreiz dienā, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna efektivitāti un drošumu. Pacienti tika randomizēti, lai vienreiz dienā papildus pamata terapijas ar metformīnu un sitagliptīnu turpināšanai lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo (skatīt 6. tabulu).

**6. tabula. 26. nedēļas rezultāti pētījumā par papildu terapiju ar Steglatro, lietojot to kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,1	8,0	8,0
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,6)	
<b>Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija &lt;7 %</b>	<b>50 (32,1)<sup>‡</sup></b>	<b>61 (39,9)<sup>‡</sup></b>	<b>26 (17,0)</b>
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	87,6	86,6	86,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6, -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,1)	

\* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

<sup>†</sup> Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši ārstēšanai, laikam, iepriekš lietotajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai.

<sup>‡</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

*Ertugliflozīna un sitagliptīna kombinētā terapija*

Kopumā 291 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar diētu un fiziskajām aktivitātēm, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna terapijas efektivitāti un drošumu, lietojot to kombinācijā ar sitagliptīnu. Šie pacienti, kuri nesaņēma nekādu citu pamata terapiju glikozes līmeņa pazemināšanai, tika randomizēti, lai vienreiz dienā lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā vai ertugliflozīnu 15 mg devā kombinācijā ar sitagliptīnu (100 mg) vai placebo (skatīt 7. tabulu).

**7. tabula. 26. nedēļas rezultāti ertugliflozīna un sitagliptīna kombinētās terapijas pētījumā\***

	Ertugliflozīns 5 mg + sitagliptīns	Ertugliflozīns 15 mg + sitagliptīns	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,9	9,0	9,0
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5, -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6, -0,9)	
<b>Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija &lt;7%</b>	<b>35 (35,7)<sup>§</sup></b>	<b>30 (31,3)<sup>§</sup></b>	<b>8 (8,3)</b>
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Sākotnējā vērtība (vidējā)	90,8	91,3	95,0
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība <sup>†</sup> , 95% TI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0, -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1, -1,1)	

\* N ietver visus pacientus, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu un kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

<sup>†</sup> Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu uz garenvirziena modeļa bāzes, ietverot nosacījumus par ārstēšanu, laiku un ārstēšanas mijiedarbību.

<sup>‡</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo (pamatojoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistikās regresijas modeļa un izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošo datu vērtību vietā).

*Vidēji smagi nieru darbības traucējumi*

Ertugliflozīna efektivitāte atsevišķi vērtēta arī īpašā pētījumā par pacientiem ar diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (468 pacienti ar aGFĀ vērtību <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

HbA1c LS vidējās izmaiņas (95% TI) salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi -0,26 (-0,42, -0,11), -0,29 (-0,44, -0,14) un -0,41 (-0,56, -0,27) attiecīgi ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupās. HbA1c samazinājumi ertugliflozīna grupās būtiski neatšķīrās no placebo. Iepriekš definēto glikēmiskās efektivitātes analīzi ietekmēja aizliegto antihiperlikēmisko zāļu lietošana. Nākamajā analīzē, no kuras tikai izslēgti tie, kuri bija lietojuši aizliegtās zāles, ertugliflozīna 5 mg un 15 mg devas bija saistītas ar pret placebo koriģētiem HbA1c vērtības samazinājumiem: -0,14 (-0,36, 0,08) un -0,33 (-0,55, -0,11).

#### *Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā*

Trijos ar placebo kontrolētos pētījumos ertugliflozīns nodrošināja statistiski ticamu FPG vērtības samazinājumu. Lietojot ertugliflozīnu devā 5 mg un 15 mg, pret placebo koriģētais FPG vērtības samazinājums bija attiecīgi 1,92 un 2,44 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas monoterapijā, 1,48 un 2,12 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas papildus metformīnam, un 1,40 un 1,74 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas papildus metformīnam un sitagliptīnam.

Ertugliflozīna un sitagliptīna kombinācijas lietošanas rezultātā tika panākts izteiktāks FPG vērtības samazinājums, salīdzinot ar sitagliptīnu vai ertugliflozīnu vieniem pašiem vai placebo. Lietojot ertugliflozīnu 5 vai 15 mg devā kopā ar sitagliptīnu, pakāpeniskā FPG vērtības samazinājuma apmērs bija no 0,46 līdz 0,65 mmol/l, salīdzinot ar ertugliflozīnu vienu pašu, un no 1,02 līdz 1,28 mmol/l, salīdzinot ar sitagliptīnu vienu pašu. Pret placebo koriģētais samazinājums, lietojot ertugliflozīnu 5 vai 15 mg devā kombinācijā ar sitagliptīnu, bija 2,16 un 2,56 mmol/l.

#### *Efektivitāte pacientiem ar sākotnējo HbA1c vērtību $\geq 8\%$*

Monoterapijas pētījumā, kurā zāles lietotas papildus pamata shēmai ar diētu un fiziskajām aktivitātēm un kurā piedalījās pacienti, kuriem sākotnējā HbA1c vērtība bija robežās no 7 līdz 10,5%, pacientu apakšgrupā ar sākotnējo HbA1c vērtību  $\geq 8\%$  pret placebo koriģētais HbA1c samazinājums ar ertugliflozīnu 5 un 15 mg devā bija attiecīgi 1,11% un 1,52%.

Pētījumā, kurā ertugliflozīnu lietoja papildus metformīnam un kurā pacientiem sākotnējā HbA1c vērtība bija robežās no 7,0 līdz 10,5%, pret placebo koriģētais HbA1c vērtības samazinājums pacientu apakšgrupā ar sākotnējo HbA1c vērtību  $\geq 9\%$ , lietojot ertugliflozīnu 5 mg un ertugliflozīnu 15 mg devā, bija attiecīgi 1,31% un 1,43%.

#### *Postprandiālā glikoze*

Monoterapijas pētījumā ertugliflozīns, lietots 5 mg un 15 mg devā, statistiski nozīmīgi samazināja 2 stundu PPG vērtības salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi par 3,83 un 3,74 mmol/l.

#### *Asinsspiediens*

Trijos 26 nedēļu placebo kontrolētos pētījumos ertugliflozīns samazināja sistolisko asinsspiedienu (SAS). Lietojot ertugliflozīnu 5 mg un 15 mg devās, statistiski nozīmīgi SAS samazinājumi, salīdzinājuma ar placebo, bija attiecīgi 2,9 mmHg līdz 3,7 mmHg un 1,7 mmHg līdz 4,5 mmHg.

52 nedēļas ilgā, ar aktīvām zālēm kontrolētā efektivitātes pētījumā, salīdzinot ar glimepirīdu, SAS samazinājums bija 2,2 mmHg un 3,8 mmHg attiecīgi ertugliflozīna 5 mg un 15 mg grupās, savukārt ar glimepirīdu ārstētajiem pacientiem SAS paaugstinājās par 1,0 mmHg.

#### *Apakšgrupu analīze*

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri tika ārstēti ar ertugliflozīnu, klīniski nozīmīgs HbA1c samazinājums tika novērots dažādās apakšgrupās, dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, rases, etniskās izcelsmes, ģeogrāfiskā reģiona, sākotnējās  $\text{KMI}$  vērtības, sākotnējās HbA1c vērtības un 2. tipa cukura diabēta ilguma.

#### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par ertugliflozīna 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).



## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Vispārīgs ievads

Ertugliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir līdzīga. Lietojot 5 mg ertugliflozīna vienreiz dienā, plazmas vidējās AUC un  $C_{max}$  vērtības līdzsvara fāzē bija attiecīgi 398 ng·h/ml un 81 ng/ml, bet, lietojot 15 mg ertugliflozīna vienreiz dienā, tās bija attiecīgi 1193 ng·h/ml un 268 ng/ml. Lietojot ertugliflozīnu vienreiz dienā, līdzsvara fāze tiek sasniegta pēc 4 - 6 dienām. Ertugliflozīna farmakokinētika nav atkarīga no laika, un pēc vairākkārtējas lietošanas tas uzkrājas plazmā līdz 10–40% apmērā.

### Uzsūkšanās

Pēc 5 mg un 15 mg lielas ertugliflozīna devas vienreizējas perorālas lietošanas tukšā dūšā ertugliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā ( $T_{max}$  mediāna) tiek sasniegta 1 stundu pēc zāļu devas lietošanas. Pēc 0,5 mg līdz 300 mg lielu vienreizēju devu lietošanas un pēc 1 mg līdz 100 mg lielu atkārtotu devu lietošanas ertugliflozīna  $C_{max}$  un AUC pieaugums plazmā ir proporcionāls devai. Ertugliflozīna absolūtā perorālā biopieejamība pēc 15 mg devas lietošanas ir aptuveni 100%.

Lietojot ertugliflozīnu kopā ar treknu un enerģētiski vērtīgu maltīti, ertugliflozīna  $C_{max}$  pazeminās par 29%, bet  $T_{max}$  paildzinās par 1 stundu, taču AUC salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā nemainās. Novērotā uztura ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un ertugliflozīnu drīkst lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no tām. 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīnu lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ertugliflozīns ir P-glikoproteīna (Pgp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) transporta molekulu substrāts.

### Izkliede

Ertugliflozīna vidējais izklijes tilpums pēc intravenozas devas ievadīšanas līdzsvara fāzē ir 86 l. Ertugliflozīna saistīšanās apjoms ar plazmas olbaltumvielām ir 93,6%, un tas nav atkarīgs no ertugliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie plazmas olbaltumvielām nav būtiski traucēta. Koncentrācijas asinīs pret koncentrāciju plazmā attiecība ertugliflozīnam ir 0,66.

Ertugliflozīns nav organisko anjonu transporta molekulu (OAT1, OAT3), organisko katjonu transporta molekulu (OCT1, OCT2) vai organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP1B1, OATP1B3) substrāts *in vitro*.

### Biotransformācija

Ertugliflozīna primārais klirensa mehānisms ir metabolisms. Galvenais ertugliflozīna metabolisma ceļš ir UGT1A9 un UGT2B7 mediēta O glikuronizācija līdz diviem glikuronīdiem, kas klīniski nozīmīgā koncentrācijā ir farmakoloģiski neaktīvi. Ertugliflozīna CYP medītais (oksidatīvais) metabolisms ir minimāls (12%).

### Eliminācija

Vidējais sistēmiskais klirens plazmā pēc 100 µg intravenozas devas ievadīšanas bija 11 l/h. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tiek lēsts, ka vidējais eliminācijas pusperiods pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir normāli nieru darbības rādītāji, ir 17 stundas. Pēc [<sup>14</sup>C]-ertugliflozīna šķīduma perorālas lietošanas veselām pētāmajām personām attiecīgi aptuveni 41% un 50% no ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika eliminēta fēcēs un urīnā. Tikai 1,5% no ievadītās devas tika izvadīta neizmainīta ertugliflozīna veidā ar urīnu, un 34% tika izvadīti neizmainīta ertugliflozīna veidā ar fēcēm — iespējams, tas saistīts ar glikuronīda metabolītu izvadīšanu ar žults starpniecību un tai sekojošu hidrolizēšanos par sākotnējo savienojumu.

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

1. fāzes klīniskās farmakoloģijas pētījumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (nosakot pēc aGFĀ) pēc vienreizējas ertugliflozīna 15 mg devas lietošanas vidējais ertugliflozīna AUC vērtības pieaugums, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāli nieru darbības rādītāji, bija  $\leq 1,7$  reizes. Šāds ertugliflozīna AUC pieaugums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu. Starp dažādu nieru darbības rādītāju grupām nebija vērojamas klīniski nozīmīgas ertugliflozīna  $C_{max}$  vērtības atšķirības. Palielinoties nieru darbības traucējumu smagumam, samazinājās ar urīnu 24 stundu laikā izvadītais glikozes daudzums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nebija ietekmēta ertugliflozīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

### *Aknu darbības traucējumi*

Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (pamatojoties uz *Child-Pugh* klasifikāciju) neizraisīja ertugliflozīna kopējās iedarbības pastiprināšanos. Salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāli aknu darbības rādītāji, ertugliflozīna AUC bija aptuveni par 13% mazāks, bet  $C_{max}$  bija aptuveni par 21% zemāka. Šādu ertugliflozīna kopējās iedarbības samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu. Klīniskas pieredzes ar pacientiem, kuriem, vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, ir C pakāpes (smagi) aknu darbības traucējumi, nav. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija ietekmēta ertugliflozīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

### *Pediātriskā populācija*

Ertugliflozīna klīniskie pētījumi ar pediātriskajiem pacientiem nav veikti.

### *Vecuma, ķermeņa masas, dzimuma un rases ietekme*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums, ķermeņa masa, dzimums un rase klīniski nozīmīgi neietekmē ertugliflozīna farmakokinētiku.

## Zāļu mijiedarbība

### *Ertugliflozīna vērtēšana in vitro*

*In vitro* pētījumos ertugliflozīns un ertugliflozīna glikuronīdi neinhibēja un neinaktivēja CYP enzīmus 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 un 3A4 un neinducēja CYP enzīmus 1A2, 2B6 un 3A4. Ertugliflozīns un ertugliflozīna glikuronīdi neinhibēja UGT enzīmu 1A6, 1A9 vai 2B7 aktivitāti *in vitro*. Ertugliflozīns bija vājš UGT enzīmu 1A1 un 1A4 inhibitori *in vitro* augstākās koncentrācijās, kas nav klīniski nozīmīgi. Ertugliflozīna glikuronīdi šīs izoformas neietekmēja. Kopumā ir maz ticams, ka ertugliflozīns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku, kuru elimināciju nodrošina šie enzīmi.

Ertugliflozīns vai ertugliflozīna glikuronīdi klīniski nozīmīgās koncentrācijās *in vitro* būtiski neinhibē P-gp, OCT2, OAT1 vai OAT3 transporta molekulas vai transporta polipeptīdus OATP1B1 un OATP1B3. Kopumā maz ticams, ka ertugliflozīns varētu ietekmēt vienlaikus lietotu zāļu, kas ir šo transporta molekulu substrāti, farmakokinētiku.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

### Vispārējā toksicitāte

Atkārtotu devu perorālās toksicitātes pētījumi veikti ar pelēm, žurkām un suņiem attiecīgi līdz 13, 26 un 39 nedēļu garumā. Par nevēlamām uzskatāmas toksicitātes pazīmes parasti novēroja, kad vielas kopējā iedarbība 77 vai vairāk reižu pārsniedza nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā (AUC), ja tiek lietota maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (*maximum recommended human dose*, MRHD) 15 mg dienā. Lielākoties toksicitāte bija atbilstoša farmakoloģijai un saistīta ar glikozes zudumu ar urīnu un ietvēra samazinātu dzīvsvāru un tauku daudzumu organismā, pastiprinātu barības uzņemšanu,

caureju, dehidratāciju, samazinātu glikozes daudzumu serumā, citu seruma raksturlielumu palielināšanos, kas atspoguļoja pastiprinātu olbaltumvielu metabolismu, glikoneoģenēzi un elektrolītu disbalansu, kā arī ar urīna izvadi saistītas izmaiņas, piemēram, poliūriju, glikozūriju un kalciūriju. Tikai grauzējiem novērotās ar glikozūriju un/vai kalciūriju saistītās mikroskopiskās izmaiņas ietvēra nieru kanāliņu dilatāciju, *zona glomerulosa* hipertrofiju virsnieru dziedzeros (žurkām) un palielinātu trabekulāro kaulaudu daudzumu (žurkām). Izņemot vemšanu, suņiem nebija konstatējama nevēlama toksicitāte, kad vielas kopējā iedarbība 379 reizes pārsniedza nesaistītas vielas kopējo iedarbību (AUC) cilvēka organismā gadījumā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā.

#### Kancerogenitāte

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar pelēm ertugliflozīnu lietoja ar zondi perorāli devās 5, 15 un 40 mg/kg dienā. Lietojot devas līdz 40 mg/kg dienā (kas, pamatojoties uz AUC, aptuveni 41 reizi pārsniedz nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā), netika konstatētas ar ertugliflozīnu saistītas neoplastiskas atrades. Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām ertugliflozīnu lietoja ar zondi perorāli devās 1,5, 5 un 15 mg/kg dienā. Ar ertugliflozīnu saistītas neoplastiskās atrades ietvēra palielinātu labdabīgas medulāras virsnieru feohromocitomas sastopamību žurku tēviņiem, kuriem lietoja devu 15 mg/kg dienā. Šī atrade saistīta ar ogļhidrātu malabsorbciju, kā rezultātā bija izmainīta kalcija homeostāze, un to neuzskatīja par būtisku, vērtējot risku cilvēkam. Līmenis, pie kāda nenovēro efektu (*NOEL; no-observed-effect level*), attiecībā uz neoplāzijām bija 5 mg/kg dienā (kas aptuveni 16 reizi pārsniedz nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā, ja lieto MRHD 15 mg dienā).

#### Mutagenitāte

Ertugliflozīns nebija mutagēns vai klastogēns ar metabolisku aktivizēšanu vai bez tās mikrobioloģiskās reversās mutācijas, *in vitro* citogēnētiskajos (cilvēka limfocītu) un *in vivo* žurku kodoliņu testos.

#### Reproduktīvā toksikoloģija

Žurku fertilitātes un embrionālās attīstības pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm lietoja ertugliflozīnu devās 5, 25 un 250 mg/kg dienā. Lietojot devu 250 mg/kg dienā (aptuveni 386 reizes pārsniedz nesaistītas vielas kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC salīdzinājumu), ietekmi uz fertilitāti nenovēroja. Ertugliflozīnam nebija nevēlama ietekme uz attīstības rādītājiem žurkām un trušiem, kad vielas iedarbība mātes organismā attiecīgi 239 un 1069 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC. Pētījumā ar žurkām lietojot mātei toksisku devu (250 mg/kg dienā), bija vērojama mazāka augļu dzīvotspēja un lielāka viscerālu patoloģiju sastopamība, kad vielas kopējā iedarbība mātes organismā 510 reizi pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, kurām ertugliflozīnu devā  $\geq 100$  mg/kg dienā (kas aptuveni 239 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC), novēroja samazinātu augšanu un attīstību pēc dzimšanas. Lietojot devu 250 mg/kg dienā (kas aptuveni 620 reizi pārsniedz MRHD 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC), abu dzimumu dzīvniekiem bija kavēta dzimumbrieduma iestāšanās.

Lietojot ertugliflozīnu jaunām žurkām laika posmā no 21. līdz 90. postnatālajai dienai jeb nieru attīstības periodā, kas cilvēka gadījumā atbilst otrā grūtniecības trimestra vēlīnai fāzei un trešajam grūtniecības trimestrim, tika novērots palielināts nieru svars, nieru blodiņu un kanāliņu dilatācija un nieru kanāliņu mineralizācija, kad zaļu kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 13 reizi pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā. Kad kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 817 reizi pārsniedza to, kādu rada MRHD 15 mg dienā, novēroja ietekmi uz kauliem (samazināts augšstilba garums, palielināti augšstilba kaula trabekulārie audi), kā arī pubertātes aizkavēšanos. Pēc 1 mēnesi ilga atlabšanas perioda ietekme uz nierēm un kauliem nebija pilnībā izzudusi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktozes monohidrāts

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Magnija stearāts (E470b)

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910/6 (E464)

Laktozes monohidrāts

Makrogols 3350 (E1521)

Triacetīns (E1518)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Al/PVH/PA/Al blisteri.

Iepakojumi pa 14, 28, 30, 84, 90 un 98 apvalkotajām tabletēm neperforētos blisteros.

Iepakojumi pa 30x1 apvalkotajai tabletei perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Steglatro 5 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 21. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STEGLATRO 5 mg KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Steglatro 5 mg apvalkotās tabletes  
*ertugliflozinum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
30x1 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Steglatro 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**STEGLATRO 5 mg BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Steglatro 5 mg tabletes  
*ertugliflozinum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

MSD

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**STEGLATRO 15 mg KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Steglatro 15 mg apvalkotās tabletes  
*ertugliflozinum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-pirolglutamīnskābes veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
30x1 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Steglatro 15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**STEGLATRO 15 mg BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Steglatro 15 mg tabletes  
*ertugliflozinum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

MSD

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Steglatro 5 mg apvalkotās tabletes Steglatro 15 mg apvalkotās tabletes *ertugliflozinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Steglatro un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Steglatro lietošanas
3. Kā lietot Steglatro
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Steglatro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Steglatro un kādam nolūkam tās lieto**

##### **Kas ir Steglatro**

Steglatro satur aktīvo vielu ertugliflozīnu.

Steglatro pieder zāļu grupai, ko sauc par nātrija-glikozes ko-transportproteīna-2 (SGLT2; *sodium glucose co-transporter-2*) inhibitoriem.

##### **Kādam nolūkam lieto Steglatro**

- Steglatro pazemina cukura līmeni asinīs pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu.
- Steglatro var lietot vienu pašu vai ar dažām citām zālēm, kuras pazemina cukura līmeni asinīs.
- Steglatro lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot uztura un fizisko aktivitāšu plānu.

##### **Kā Steglatro darbojas**

Ertugliflozīns darbojas, bloķējot SGLT2 olbaltumvielu nierēs. Tā rezultātā asinīs esošais cukurs tiek izvadīts no organisma ar urīnu.

##### **Kas ir 2. tipa cukura diabēts?**

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuras gadījumā organismā neveidojas pietiekami daudz insulīna vai organismā izveidojies insulīns nedarbojas tik labi, cik vajadzētu. Organismā var veidoties arī pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var novest pie būtiskām medicīniskām problēmām, piemēram, sirds slimības, nieru slimības, akluma un vājas asinsrites.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Steglatro lietošanas

### Nelietojiet Steglatro šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ertugliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Steglatro lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijusi maksts vai dzimumlocekļa sēnīšu infekcija;
- ja Jums kādreiz ir bijusi smaga sirds slimība vai ja Jums ir bijis insults;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts. Steglatro nedrīkst lietot šīs slimības ārstēšanai;
- ja Jūs lietojat citas zāles cukura diabēta ārstēšanai; lietojot noteiktas zāles, ir lielāks risks, ka var rasties zems cukura līmenis asinīs;
- ja Jūs varētu būt pakļauts dehidratācijas riskam (piemēram, ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos [diurētiskos līdzekļus] vai pazemina asinsspiedienu, vai Jums ir vairāk par 65 gadiem). Vaicājiet, kā novērst dehidratāciju;
- ja Jums ir straujš svara zudums, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, strauja un dziļa elpošana, apmulsums, neparasta miegainība vai nogurums, saldi smaržojoša elpa, salda vai metāliska garša mutē vai atšķirīga urīna vai sviedru smarža, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var būt “diabētiskās ketoacidozes” pazīmes — tā ir problēma, kas var rasties saistībā ar diabētu, kad urīnā vai asinīs ir palielināts “ketonvielu” daudzums, ko var konstatēt analizēs. Diabētiskās ketoacidozes rašanās risks var būt palielināts, ilgstoši badojoties, pārmērīgi lietojot alkoholu, dehidratācijas gadījumā, ja pēkšņi tiek samazināta insulīna deva vai ja ir lielāka nepieciešamība pēc insulīna apjomīgas ķirurģiskas operācijas vai smagas saslimšanas dēļ;
- ja Jums ir bijusi apakšējās ekstremitātes amputācija.

Ir svarīgi regulāri pārbaudīt savas pēdas un ievērot visus veselības aprūpes speciālista sniegtos ieteikumus par pēdu aprūpi un adekvātu hidratāciju. Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja uz pēdām pamanāt brūci vai ādas krāsas maiņu, vai tajās rodas pastiprināta jutība vai sāpes. Daži pētījumi liecina, ka ertugliflozīna lietošana, var sekmēt apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaita palielināšanos.

Ja Jums rodas tādi simptomi kā ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums kopā ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu vai pat dzīvībai bīstamu infekciju, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fasciītu jeb Furnjē gangrēnu un kuras gadījumā tiek bojāti zemādas audi. Furnjē gangrēna jāārstē nekavējoties.

Ja šīs zāles tiek lietotas kombinācijā ar insulīnu vai zālēm, kas palielina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Jūsu ārsts var samazināt Jūsu insulīna vai citu zāļu devas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

### Glikoze urīnā

Šo zāļu darbības mehānisma dēļ šo zāļu lietošanas laikā Jūsu urīnā būs konstatējams cukurs (glikoze).

### Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

### Citas zāles un Steglatro

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētiskos līdzekļus);
- ja Jūs lietojat citas zāles, kuras samazina cukura līmeni asinīs, piemēram, insulīnu, vai zāles, kas veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai Steglatro var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušam bērnam. Ja esat grūtniece, konsultējieties ar ārstu, kā vislabāk kontrolēt cukura līmeni asinīs grūtniecības laikā. Nelietojiet Steglatro grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai Steglatro izdalās mātes pienā. Par labāko bērna barošanas veidu, ja lietojat Steglatro, konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet Steglatro, ja barojat bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot šīs zāles kombinācijā ar insulīnu vai zālēm, kas veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera, var izraisīt cukura līmeņa asinīs pārmērīgu pazemināšanos (hipoglikēmiju), kas var radīt tādus simptomus kā trīci, svīšanu un redzes pārmaiņas un var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Steglatro lietošanas laikā Jums ir apreibuma sajūta, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

### **Steglatro satur laktozi**

Steglatro satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Steglatro**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz jālieto**

- Steglatro sākumdeva ir viena 5 mg tablete katru dienu. Ārsts izlems, vai Jums jāpalielina zāļu deva līdz 15 mg.
- Jūsu ārsts parakstīs Jums atbilstošu zāļu devu. Nemainiet zāļu devu, ja vien tā rīkoties nav licis ārsts.

### **Šo zāļu lietošana**

- Norijiet tableti; ja Jums ir grūtības tableti norīt, to var sadalīt vai saberzt.
- Lietojiet vienu tableti katru rītu. Centieties lietot zāles vienā un tajā pašā laikā; tas Jums palīdzēs atcerēties par zāļu lietošanu.
- Tableti var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.
- Steglatro lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot uztura un fizisko aktivitāšu plānu.

### **Ja esat lietojis Steglatro vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Steglatro pārāk daudz, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Steglatro**

Ja esat aizmirsis lietot vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja tuvojas nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietot zāles pēc ierastās shēmas.

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Steglatro**

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, nekonsultējoties ar ārstu. Ja pārtraucat lietot zāles, var paaugstināties cukura līmenis Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu:**

### **Diabētiskā ketoacidoze (reti, var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

Šīs ir diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- paaugstināts “ketonvielu” līmenis urīnā vai asinīs;
- straujš svara zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apmulsums;
- neparasta miegainība vai nogurums;
- salda elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē vai atšķirīga urīna vai sviedru smaka.

Tā var rasties neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Jūsu ārsts var lemt uz laiku vai pavisam pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Steglatro.

### **Starpenes nekrotizējošs fasciīts jeb Furnjē gangrēna (nav zināmi, nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

Nopietna ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri mīksto audu infekcija (simptomus skatīt punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.

**Ja konstatējat tālāk minētās blakusparādības, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams:**

### **Dehidratācija (pārāk liels ūdens zudums no organisma; bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

Dehidratācijas simptomi ir, piemēram, šādi:

- sausa mute;
- apreibuma, noreibuma vai vājuma sajūta, it īpaši pieceļoties stāvus;
- ģībonis.

Lielāka dehidratācijas iespējamība ir šādos gadījumos:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētiskos līdzekļus) vai pazemina asinsspiedienu;
- ja esat 65 gadus vecs vai vecāks.

### **Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija; bieži)**

Ārsts Jums pastāstīs, kā novērst zemu cukura līmeni un kā rīkoties, ja rodas kāds no tālāk minētajiem simptomiem vai pazīmēm. Ārsts var samazināt Jums insulīna vai citu diabēta ārstēšanai paredzēto zāļu devu.

Zemam cukura līmenim asinīs var būt šādas pazīmes un simptomi:

- galvassāpes;

- miegainība;
- aizkaitināmība;
- izsalkums;
- reibonis;
- apmulsums;
- svīšana;
- nervozitāte;
- vājums;
- paātrināta sirdsdarbība.

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams.

### **Citas ar Steglatro lietošanu saistītās blakusparādības**

#### **Ļoti bieži:**

- maksts sēnīšu infekcija (piena sēnīte).

#### **Bieži:**

- dzimumlocekļa sēnīšu infekcijas;
- izmaiņas urinēšanā, arī neatliekama vajadzība urinēt biežāk, lielākā apjomā vai naktī;
- slāpes;
- maksts nieze;
- asinsanalīzēs var būt urīnvielas daudzuma izmaiņas asinīs;
- asinsanalīzēs var būt kopējā un sliktā holesterīna (tā dēvētā ZBL – asinīs esošu tauku veids) daudzuma izmaiņas;
- asinsanalīzēs var būt sarkano asins šūnu daudzuma (tā dēvētā – hemoglobīna) izmaiņas asinīs.

#### **Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- asinsanalīzēs var būt ar nieru darbību saistītas izmaiņas (piemēram, “kreatinīns”);
- sāpīga urinēšana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmu. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Steglatro**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Steglatro satur

- Aktīvā viela ir ertugliflozīns.
  - Katra Steglatro 5 mg apvalkotā tablete satur 5 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā).
  - Katra Steglatro 15 mg apvalkotā tablete satur 15 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
  - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460), laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu), nātrija cietes glikolāts (A tips), magnija stearāts (E470b).
  - Apvalks: hipromeloze 2910/6 (E464), laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu), makrogols 3350 (E1521), triacetīns (E1518), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### Steglatro ārējais izskats un iepakojums

- Steglatro 5 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir rozā, 6,4 x 6,6 mm izmēra, trijstūra formas, ar "701" vienā pusē un gludas no otras puses.
- Steglatro 15 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir sarkanas, 9,0 x 9,4 mm izmēra, trijstūra formas, ar "702" vienā pusē un gludas no otras puses.

Steglatro ir pieejamas Al/PVH/PA/Al blisteros. Iepakojuma izmēri ir 14, 28, 30, 84, 90 un 98 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros un 30x1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### Beļģiē/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.