

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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 ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 5 mg ertugliflozīna (*ertugliflozinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 28 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Steglatro 15 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 15 mg ertugliflozīna (*ertugliflozinum*).

Palīgviela 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 gludas otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Steglatro indicēts pieaugušo ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu ārstēšanai kā papildlīdzeklis diētai un fiziskām aktivitātēm:

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

Pētījumu rezultātus par terapiju kombināciju, kā arī informāciju par ietekmi uz glikēmijas kontroli, kardiovaskulārajiem notikumiem un pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā ertugliflozīna sākumdeva ir 5 mg vienreiz dienā. Pacienti, kuri paņēmuši 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).

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

Izlaistas devas

Ja aizmirst 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 45 ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrens (CrCl) ir mazāks par 45 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aGFĀ \geq 45 līdz <60 ml/min/1,73 m² Steglatro terapija jāsāk ar 5 mg un titrējot jāpalielina līdz 15 mg, ja nepieciešams glikēmijas kontrolei.

Tā kā ertugliflozīna glikēmiju pazeminošā efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir samazināta un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, iespējams, tās nav, tad, ja nepieciešama turpmāka glikēmijas kontrole, jāapsver citu antihiperģlikēmisko līdzekļu pievienošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja aGFĀ pastāvīgi ir mazāks par 30 ml/min/1,73 m² vai ja CrCl vērtība pastāvīgi ir mazāka par 30 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 nav klīnisku datu, kas pamato efektivitāti šādiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti 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

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

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. Tas šiem pacientiem var palielināt diabētiskās ketoacidozes (DKA) risku.

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 m² 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, ieskaitot ertugliflozīnu. 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.

DKA 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.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionāriem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni. Ketonvielu līmeni vēlams noteikt asinīs, nevis

urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, ertugliflozīna terapiju drīkst atsākt.

Pirms tiek sākta 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

Ilgstošā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), kurā piedalījās 2. tipa cukura diabēta pacienti ar diagnosticētu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību, ziņots, ka netraumatisku apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu sastopamība bija 2% (0,57 gadījumi uz 100 pacientgadiem), 2,1% (0,60 gadījumi uz 100 pacientgadiem) un 1,6% (0,47 gadījumi uz 100 pacientgadiem) ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupā. Pēc 5 mg un 15 mg ertugliflozīna devu lietošanas apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumu sastopamība bija attiecīgi 0,75 un 0,96 gadījumi, salīdzinot ar 0,74 gadījumiem uz 100 pacientgadiem pēc placebo lietošanas. Ilgstošos klīniskajos pētījumos par 2. tipa cukura diabēta ārstēšanu ar SGLT-2 inhibitoriem novērota apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu sastopamības palielināšanās. Nav zināms, vai tas ir saistīts ar zāļu grupai raksturīgu iedarbību. Ir būtiski konsultēt diabēta pacientus par profilaktisku pēdu kopšanu ikdienā.

Nieru darbības traucējumi

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

Steglatro nedrīkst sākt lietot pacientiem, kuriem aGFĀ ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m² vai CrCl ir mazāks par 45 ml/min. Steglatro lietošana jāpārtrauc, ja aGFĀ pastāvīgi ir mazāks par 30 ml/min/1,73 m² vai ja CrCl pastāvīgi ir mazāks par 30 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 m² 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 infekcijas

Glikozes izvadīšana ar urīnu var būt saistīta ar palielinātu urīnceļu infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). 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 nekrotizējošā 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 šķidrums zuduma un nieru darbības traucējumu risks. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu, bija lielāka ar šķidrums zudumu saistītu blakusparādību sastopamība nekā jaunākiem pacientiem. Ilgstošā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā VERTIS CV šo zāļu drošums un efektivitāte 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija līdzīga tai, kas novērota par 65 gadiem jaunākiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Ertugliflozīna klīniskajos pētījumos nav iegūta pieredze par tā lietošanu pacientiem, kam ir IV funkcionālās klases sirds mazspēja pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Nemot 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

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

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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.

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

Lietojot vairākas rifampicīna (uridīna-5'-difosfo-glikuroniltransferāzes [UGT] un citohroma P450 [CYP] induktora) devas, ertugliflozīna laukums zem plazmas koncentrācijas – laika līknes (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā (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

Veseliem 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 organisko anjonu transporta polipeptīdu (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 šķidruma zudumu, piemēram, ortostatiska reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ertugliflozīna drošums un panesība ir vērtēta septiņos ar placebo vai ar aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās 3 409 2. tipa cukura diabēta slimnieki, kas tika ārstēti ar 5 vai 15 mg lielām ertugliflozīna devām, turklāt ertugliflozīna drošums un panesība 2. tipa cukura diabēta slimniekiem un diagnosticētu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību ir vērtēta pētījumā VERTIS CV (skatīt 5.1. apakšpunktu), kurā piedalījās 5 493 pacienti, kas vidēji 2,9 gadus tika ārstēti ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām.

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 1 029 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 urīnceļu infekcijas, vulvovagināla sēnīšu infekcija un citas sieviešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas. Retos gadījumos radās smaga DKA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK), katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Blakusparādības, kas novērotas ar placebo un ar aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

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

* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

† Papildu informāciju skatīt turpmākajās rindkopās.

‡ Ietver pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, poliūriju, palielinātu urīna daudzumu un niktūriju.

§ Ietver slāpes un polidipsiju.

¶ Lietojot ertugliflozīnu 5 mg devā un ertugliflozīnu 15 mg devā, salīdzinot ar placebo, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 5,8% un 8,4%, salīdzinot ar 3,2%; kopējam holesterīnam tās bija attiecīgi 2,8% un 5,7%, salīdzinot ar 1,1%, tomēr, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīnam (ABL-H) 6,2% un 7,6%, salīdzinot ar 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%, salīdzinot ar 4,5%.

** 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%).

¶¶ To pētāmo personu īpatsvars, kuriem urīnvielas slāpekļa koncentrācijas asinīs (AUS) vērtības pieaugums ≥ 50% palielinājās, un vērtība > normas augšējo robežu (NAR), 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

Šķidrums zudums

Ertugliflozīns izraisa osmotisko diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā šķidrums daudzuma samazināšanos un ar šķidrums zudumu saistītas nevēlamās blakusparādības. Ar placebo kontrolētajos pētījumos ar šķidrums 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 m², pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥65 gadi, un pētāmajām personām, kuras saņēma diurētisko līdzekļu terapiju, šķidrums 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 m², 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 m², 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% 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).

VERTIS CV apakšpētījumos, kuru laikā ertugliflozīns tika pievienots insulīnam (kopā ar metformīnu vai bez tā), dokumentētas hipoglikēmijas sastopamība, lietojot 5 vai 15 mg ertugliflozīna devas vai placebo, bija attiecīgi 39,4%, 38,9% un 37,5%. Kad ertugliflozīns tika pievienots sulfonilurīnvielas atvasinājuma shēmai, hipoglikēmijas sastopamība, lietojot 5 vai 15 mg ertugliflozīna devas vai placebo, bija attiecīgi 7,3%, 9,3% un 4,2%. Kad ertugliflozīns tika pievienots metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombinācijas shēmai, hipoglikēmijas sastopamība, lietojot 5 vai 15 mg ertugliflozīna devas vai placebo, bija attiecīgi 20%, 26,5% un 14,5%.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri kā pamata terapiju lietoja insulīna preparātus, sulfonilurīnvielas atvasinājumu 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

Pētījumā VERTIS CV ketoacidoze tika konstatēta 19 (0,3%) ar ertugliflozīnu ārstētajiem pacientiem un 2 (0,1%) placebo saņēmušajiem pacientiem. Septiņos citos 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīna izstrādes programmā ketoacidoze tika konstatēta 3 (0,1%) pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu, 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.

Pētījumā VERTIS CV ārstēšana ar ertugliflozīnu bija saistīta ar vidējā aGFĀ sākotnēju samazināšanos (6. nedēļā par 2,7, 3,8 un 0,4 ml/min/1,73 m² attiecīgi ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un

placebo grupā), bet pēc tam atjaunojās sākotnējais aGFĀ. Ilgstoša ārstēšanas turpināšana ar ertugliflozīnu, salīdzinot ar placebo lietošanu, bija saistīta ar lēnāku aGFĀ samazināšanos (līdz 260. nedēļai).

Pētījumā VERTIS CV ar nierēm saistīto nevēlamo blakusparādību (piemēram, akūtu nieru bojājumu, nieru darbības traucējumu un akūta stāvokļa pirms nieru mazspējas) sastopamība bija attiecīgi 4,2%, 4,3% un 4,7% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem kopējā populācijā un attiecīgi 9,7%, 10% un 10,2% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem, kuriem aGFĀ bija 30–< 60 ml/min/1,73 m².

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Datu apkopojumā par trim ar placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem sievietes 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% sievietes, 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% pacientu, 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 apgraižšana. 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 apgraižšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Pētījumā VERTIS CV urīnceļu infekcijas radās attiecīgi 12,2%, 12% un 10,2% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem. Nopietnu urīnceļu infekciju sastopamība bija attiecīgi 0,9%, 0,4% un 0,8% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem.

Septiņos citos 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīna izstrādes programmā urīnceļu infekciju sastopamība bija 4% un 4,1% attiecīgi 5 un 15 mg ertugliflozīna devu grupā un 3,9% placebo grupā. Lielākā daļa gadījumu bija viegli vai vidēji smagi, un par nopietniem gadījumiem nav ziņots.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 nedēļas, 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. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

SGLT2 ir galvenais transporta proteīns, kas nodrošina glikozes uzsūkšanos atpakaļ asinsritē no glomerulārā filtrāta. Ertugliflozīns ir spēcīgs, selektīvs un atgriezenisks SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, ertugliflozīns samazina filtrētās glikozes atpakaļuzsūkšanos nierēs un pazemina nieru glikozes sliksni, 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

Neatņemamas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas sastāvdaļas ir gan glikēmijas kontroles uzlabošana, gan kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazināšana.

Ir pētīta gan ertugliflozīna lietošana monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar metformīnu, sitagliptīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā), kā arī kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu un kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, un tā ir salīdzināta ar sulfonilurīnvielas atvasinājuma glimepirīda lietošanu. Ir pētīta arī ertugliflozīna lietošana 2. tipa cukura diabēta slimniekiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi.

Ertugliflozīna efektivitāte saistībā ar glikēmiju un drošums tika pētīti 7 daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo vai aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos, kuros piedalījušies 4 863 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 ≥65 gadi, un 4,5% pacientu bija ≥75 gadi.

Turklāt tika veikts arī kardiovaskulāro iznākumu pētījums VERTIS CV. Pētījumā VERTIS CV tika iekļauti 8 246 2. tipa cukura diabēta slimnieki ar diagnosticētām aterosklerotiskām kardiovaskulārām slimībām, un starp viņiem bija 1 776 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pētījumā VERTIS CV bija paredzēti arī apakšpētījumi, lai vērtētu citām glikēmiju pazeminošām shēmām pievienota ertugliflozīna efektivitāti un drošumu.

Glikēmijas kontrole

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 kontrolētajā ertugliflozīna monoterapijas pētījumā*

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

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

[†] Mazāko kvadrātu (*least squares*, LS) vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, iepriekš saņemtajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

[‡] p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

[§] p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo (pamatojoties 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 ($\geq 1\ 500$ 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 ertugliflozīnu lietoja kombinācijā ar metformīnu*

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

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

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, iepriekš lietotajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai, sākotnējai aGfA vērtībai, menopauzes statusam randomizācija apakšgrupā, un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

[‡] p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

[§] 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 1 326 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 (≥ 1 500 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 ertugliflozīnu salīdzināja ar glimepirīdu, lietojot tos kā papildu terapiju pacientiem, kuru stāvokli nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīnu*

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

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

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, iepriekš saņemtajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

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

[§] p < 0,001 salīdzinājumā ar glimepirīdu.

Faktoriālais pētījums ar ertugliflozīnu un sitagliptīnu kā papildu kombinēto terapiju ar metformīnu
Kopumā 1 233 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 ($\geq 1\ 500$ 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 ertugliflozīnu un sitagliptīnu kā papildu kombinētu terapiju, ko lieto kopā ar metformīnu, salīdzinājumā ar atsevišķi lietotām sastāvdaļām*

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

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

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

[‡] p < 0,001 salīdzinājumā ar kontroles grupu.

[§] 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 ($\geq 1\ 500$ 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 ertugliflozīnu, lietojot to kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu*

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

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

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, iepriekš lietotajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai, sākotnējam aGFĀ un laika mijiedarbībai atkarībā no ārstēšanas veida.

[‡] p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

[§] p < 0,001, salīdzinot ar placebo (pamatojoties uz koriģēto riska attiecību saistībā ar loģistiskas regresijas modeli, izmantojot daudzkārtēju trūkstošo datu vērtību iekļaušanu).

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

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

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē korigēšanu, ietverot nosacījumus par laiku un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

[‡] p<0,001 salīdzinājumā ar placebo.

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

Ertugliflozīns kā papildlīdzeklis kombinācijā ar insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā)

18 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta, randomizēta, dubultmaskēta daudzcentru VERTIS CV glikēmijas apakšpētījuma laikā 1 065 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem bija diagnosticēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība kopā ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (hemoglobīna A1c [HbA1c] līmenis 7–10,5%) un kuri saņēma fona insulīnterapiju, lietojot ≥ 20 vienības insulīna dienā (59% pacientu lietoja arī $\geq 1 500$ mg metformīna devas), tika randomizēti 5 vai 15 mg ertugliflozīna devu vai placebo lietošanai vienu reizi dienā (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Pētījuma par ertugliflozīna papildterapiju kombinācijā ar insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā) 18. nedēļā iegūtie rezultāti par 2. tipa cukura diabēta pacientiem*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Placebo
HbA1c līmenis (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,4	8,4	8,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-0,8	-0,8	-0,2
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-0,6‡ (-0,7, -0,4)	-0,6‡ (-0,8, -0,5)	
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Ķermeņa masa (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Sākotnējā vērtība (vidējā)	93,8	92,1	93,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-1,9	-2,1	-0,2
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-1,6‡ (-2,1, -1,1)	-1,9‡ (-2,4, -1,4)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

† Mazāko kvadrātu vidējās vērtības koriģētas, ietverot nosacījumus par laiku, agrāko insulīna lietošanu, sākotnējo aGFĀ un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

‡ $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

§ $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo (pamatojoties uz koriģēto riska attiecību saistībā ar loģistiskas regresijas modeli, izmantojot daudzkārtēju trūkstošo datu vērtību iekļaušanu).

Ertugliflozīns kā papildlīdzeklis kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu

18 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta randomizēta dubultmaskēta daudzcentru VERTIS CV glikēmijas apakšpētījuma laikā 330 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem bija diagnosticēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība kopā ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c līmeni 7–10,5 %) un kuri saņēma fona terapiju, lietojot ≥ 1 500 mg metformīna dienas devas un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika randomizēti 5 vai 15 mg ertugliflozīna devu vai placebo lietošanai vienu reizi dienā (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Pētījuma par ertugliflozīna papildterapiju kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu 18. nedēļā iegūtie rezultāti par 2. tipa cukura diabēta pacientiem*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Placebo
HbA1c līmenis (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,4	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-0,9	-1,0	-0,2
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-0,7‡ (-0,9, -0,4)	-0,8‡ (-1,0, -0,5)	
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7%	37 (37,0)§	37 (32,7)§	15 (12,8)
Ķermeņa masa (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Sākotnējā vērtība (vidējā)	92,1	92,9	90,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-2,0	-2,4	-0,5
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-1,6‡ (-2,3, -0,8)	-1,9‡ (-2,6, -1,2)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

† Mazāko kvadrātu vidējās vērtības koriģētas, ietverot nosacījumus par laiku, sākotnējo aGFĀ un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

‡ $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

§ $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo (pamatojoties uz koriģēto riska attiecību saistībā ar loģistiskas regresijas modeli, izmantojot daudzkārtēju trūkstošo datu vērtību iekļaušanu).

Vidēji smagi nieru darbības traucējumi

26 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts pētījums

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 m²).

Mazāko kvadrātu (LS) HbA1c 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 neatšķirās 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).

18 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts pētījums

Pētījumā VERTIS CV 1 776 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diagnosticētu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²). Starp viņiem 1 319 pacientiem aGFĀ bija ≥ 45 – < 60 ml/min/1,73 m², ieskaitot 879 pacientus, kas saņēma ertugliflozīnu (skatīt 10. tabulu), un 457 pacientiem aGFĀ bija ≥ 30 – < 45 ml/min/1,73 m², ieskaitot 299 pacientus, kas saņēma ertugliflozīnu.

10. tabula. 18. nedēļā iegūtie rezultāti par ertugliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar kardiovaskulāru slimību, kuriem sākotnējais aGFĀ bija ≥ 45 – < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Placebo
HbA1c līmenis (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,2	8,2	8,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-0,5	-0,6	-0,3
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-0,3‡ (-0,4, -0,1)	-0,3‡ (-0,4, -0,2)	
Ķermeņa masa (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Sākotnējā vērtība (vidējā)	92,1	92,5	92,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-1,8	-1,9	-0,5
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-1,3‡ (-1,7, -0,9)	-1,4‡ (-1,8, -1,0)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

† Mazāko kvadrātu vidējās vērtības koriģētas, ietverot nosacījumus par laiku, sākotnējo aGFĀ un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

‡ $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

Pacientiem, kuriem aGFĀ bija ≥ 30 – < 45 ml/min/1,73 m², HbA1c līmeņa pazemināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 18. nedēļai būtiski atšķīrās starp placebo un 5 mg ertugliflozīnu saņemušajiem pacientiem, bet būtiski neatšķīrās starp placebo un 15 mg ertugliflozīnu saņemušajiem pacientiem.

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Trijos ar placebo kontrolētos pētījumos ertugliflozīns nodrošināja statistiski ticamu glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā (*fasting plasma glucose*, 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 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%.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar neatbilstoši kontrolētu stāvokli, lietojot metformīnu (sākotnējā HbA1c vērtība robežās no 7,5 līdz 11%), pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā HbA1c vērtība bija $\geq 10\%$, ertugliflozīns 5 mg vai 15 mg devā kopā ar sitagliptīnu samazināja HbA1c daudzumu attiecīgi par 2,35% un 2,66%, savukārt ertugliflozīns 5 mg devā, ertugliflozīns 15 mg devā vai sitagliptīns, lietoti atsevišķi, to samazināja attiecīgi par 2,10%, 1,30% un 1,82%.

Postprandiālā glikoze

Monoterapijas pētījumā ertugliflozīns, lietots 5 mg un 15 mg devā, statistiski nozīmīgi samazināja 2 stundu postprandiālās glikozes (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 ķermeņa masas indeksa (KMI) vērtības, sākotnējās HbA1c vērtības un 2. tipa cukura diabēta ilguma.

Kardiovaskulārie iznākumi

Ertugliflozīna ietekme uz kardiovaskulāro risku pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar diagnosticētām aterosklerotiskām kardiovaskulārām slimībām ir vērtēta starptautiskā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā VERTIS CV par gadījumu iznākumiem. Pētījumā tika vērtēts būtisku kardiovaskulāro nevēlamo notikumu (*a major adverse cardiovascular event*, MACE) risks, salīdzinot ertugliflozīna un placebo pievienošanu un vienlaikus lietošanu ar diabēta un aterosklerotisko kardiovaskulāro slimību ārstēšanas standarta shēmām.

Tika randomizēti 8 246 pacienti (placebo grupā N = 2 747, ertugliflozīna 5 mg devu grupā N = 2 752 un ertugliflozīna 15 mg devu grupā N = 2 747), un viņu novērošanas ilguma mediāna bija trīs gadi. Pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 64 gadi, un 70% dalībnieku bija vīrieši.

Visiem pacientiem, kas piedalījās pētījumā, tā sākumā bija nepietiekami kontrolēts 2. tipa cukura diabēts (HbA1c līmenis 7% vai lielāks). Pacientu 2. tipa cukura diabēta vidējais ilgums bija 13 gadi, vidējais sākotnējais HbA1c līmenis bija 8,2%, un vidējais aGFĀ bija 76 ml/min/1,73 m². Pētījuma sākumā pacientu ārstēšanai tika izmantots vienas (32%) vai vairākas (67%) pretdiabēta zāles, ieskaitot metformīnu (76%), insulīnu (47%), sulfonilurīnvielas atvasinājumus (41%), dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitorus (11%) un glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptoru agonistus (3%).

Gandrīz visiem pacientiem (99%) pētījuma sākumā bija diagnosticētas aterosklerotiskas kardiovaskulāras slimības. Aptuveni 24% pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja. Pētījuma VERTIS CV primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam MACE (kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta jeb MI vai neletāla insulta) gadījumam.

Tika novērots, ka saistībā ar MACE ertugliflozīns ir vismaz līdzvērtīgs placebo (skatīt 11. tabulu). Rezultāti par 5 un 15 mg devu lietošanu monoterapijas veidā bija līdzīgi tiem, kas tika iegūti kombinētās lietošanas grupās.

Ar ertugliflozīnu ārstētie pacienti sirds mazspējas dēļ tika stacionēti retāk nekā placebo saņēmušie pacienti (skatīt 11. tabulu un 1. attēlu).

11. tabula. Pētījumā VERTIS CV novēroto ar MACE un to komponentiem, kā arī ar stacionēšanu sirds mazspējas dēļ saistīto rezultātu analīze*

Mērķa kritērijs [†]	Placebo (N = 2 747)		Ertugliflozīns (N = 5 499)		Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (TI) [‡]
	N (%)	Notikuma sastopamība (uz 100 persongadiem)	N (%)	Notikuma sastopamība (uz 100 persongadiem)	
MACE (KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85, 1,11)
Neletāls MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86, 1,27)
Neletāls insults	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76, 1,32)
KV nāve	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77, 1,11)
Stacionēšana sirds mazspējas dēļ[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54, 0,90)

N – pacientu skaits; TI – ticamības intervāls; KV – kardiovaskulārs; MI – miokarda infarkts.

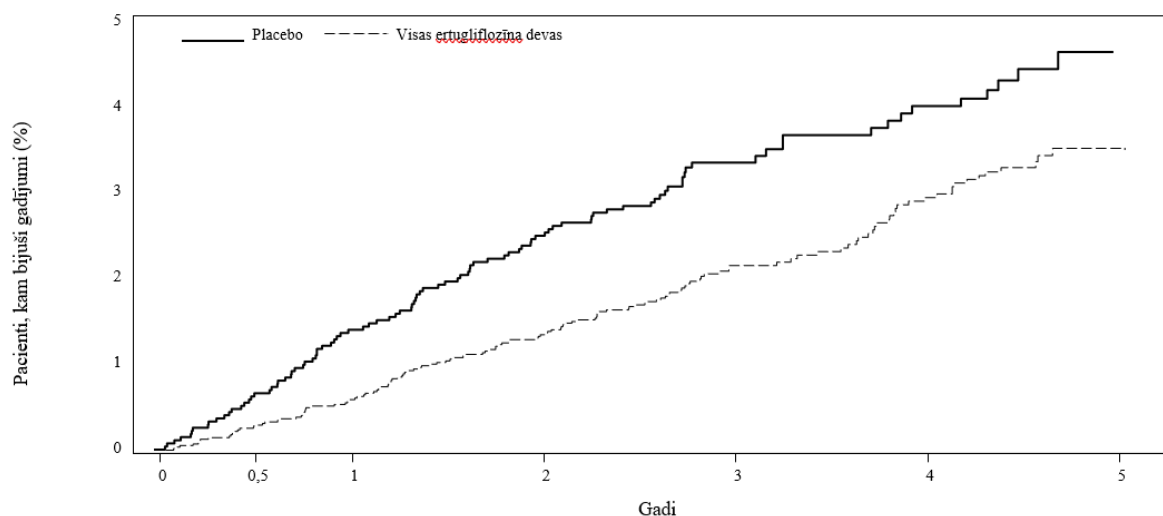
* Analizējamo datu kopa par ārstētajiem pacientiem.

[†] MACE tika vērtēti tām pētāmajām personām, kuras bija saņēmušas vismaz vienu pētāmo zāļu devu, un attiecībā uz pētāmajām personām, kuras pētāmo zāļu lietošanu bija pārtraukušas pirms pētījuma beigām, tika cenzēti gadījumi, kas bija notikuši vairāk nekā 365 dienas pēc pēdējās pētāmo zāļu devas saņemšanas. Pārējie vērtēšanas kritēriji tika analizēti, izmantojot datus par visām randomizētajām pētāmajām personām un gadījumiem, kas līdz pēdējam sazināšanās datumam radās jebkurā laikā pēc pētāmo zāļu pirmās devas saņemšanas. Kopējais pirmo gadījumu skaits tika analizēts par katru mērķa kritēriju.

[‡] MACE ir 95,6% TI, bet pārējiem mērķa kritērijiem ir norādīts 95% TI.

[#] Nevērtēja statistisko nozīmību, jo tas nebija iepriekš definēts kā secīgas testēšanas procedūras daļa.

1. attēls. Laiks līdz pirmajai stacionēšanai sirds mazspējas dēļ



	Riskam pakļautie pacienti						
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Visas ertugliflozīna devas	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par ertugliflozīna 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai vienā vai vairākās pediatrikās 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 1 193 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 (laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai [T_{max}]) 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 augsta tauku satura un augstas kaloritātes 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 ēdienreizē vai neatkarīgi no tām. 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīnu lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ertugliflozīns ir P-glikoproteīna (P-gp) 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. Pacienti 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 klīrensa 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 klīrenss 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 [¹⁴C]-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 ≤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). Pacienti ar nieru darbības traucējumiem nebija ietekmēti 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. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija ietekmēti 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 inhibitors *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 reizi 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 ķermeņa masu un tauku daudzumu organismā, pastiprinātu barības uzņemšanu, caureju, dehidratāciju, samazinātu glikozes daudzumu serumā un 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 kalcijs 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 reižu 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* citoģenētiskajos (cilvēka limfocītu) un *in vivo* žurku mikrokodoliņu 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 1 069 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 reižu pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām no 6. grūtniecības dienas līdz 21. laktācijas dienai, kurām lietoja ertugliflozīnu devā ≥ 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 reižu pārsniedz MRHD 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC), abu dzimumu dzīvniekiem bija kavēta dzimumbrieduma iestāšanās.

Lietojot ertugliflozīnu juvenilām 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 blādiņu un kanāliņu dilatācija un nieru kanāliņu mineralizācija, kad zāļu kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 13 reižu pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā. Kad kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 817 reižu 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

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 15. novembris

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(-I), 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(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces 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.

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 ertugliflozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 5 mg ertugliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

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 ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 15 mg ertugliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

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*

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 to 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.
- Tas var palīdzēt novērst arī sirds mazspēju pacientiem 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. Tas izraisa augstu cukura līmeni asinīs. Ja tā notiek, 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 un tā lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru darbību;
- ja Jums ir vai ir bijušas urīnceļu infekcijas;
- ja Jums ir vai ir bijusi maksts vai dzimumlocekļa sēnīšu infekcija;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts. Steglatro nedrīkst lietot šīs slimības ārstēšanai, jo tas šiem pacientiem var palielināt diabētiskās ketoacidozes risku;
- 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 analīzēs. 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.

Ir svarīgi regulāri pārbaudīt savas pēdas un ievērot visus veselības aprūpes speciālista sniegtos ieteikumus par pēdu aprūpi.

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. Tomēr, 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 pārraušanos un var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Steglatro lietošanas laikā Jums ir apreibuma sajūta, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Steglatro satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Steglatro satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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.
- Ārsts parakstīs Jums atbilstošo 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

Kā rīkoties, ja esat aizmirsis lietot tableti, ir atkarīgs no tā, cik ilgs laiks ir pagājis līdz nākamajai devai.

- Ja līdz nākamajai devai ir 12 stundas vai vairāk, lietojiet Steglatro devu, tiklīdz atceraties. Tad lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Ja līdz nākamajai devai ir mazāk par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Tad lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

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 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 1 000 cilvēkiem)

Šīs ir diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī sadaļu “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 sadaļā “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:

Urīnceļu infekcijas (ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Urīnceļu infekcijas pazīmes ir šādas:

- dedzināšanas sajūta urinējot;
- duļķains urīns;
- sāpes iegurnī vai muguras vidusdaļā (kad ir nieru infekcija).

Lai gan tas notiek retāk, ja Jums ir drudzis vai ja urīnā pamanāt asinis, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

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 zema blīvuma lipoproteīna (ZBL) - holesterīna – 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”).

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 ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 5 mg ertugliflozīna.
 - Katra Steglatro 15 mg apvalkotā tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 15 mg ertugliflozīna.
- 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 sarkanā, 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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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