

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane
Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 28 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 15 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 85 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane

Różowa, trójkątna tabletkę powlekana o wymiarach 6,4 mm x 6,6 mm, z „701” wytłoczonym po jednej stronie, i gładka po drugiej stronie.

Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

Czerwona, trójkątna tabletkę powlekana o wymiarach 9,0 mm x 9,4 mm, z „702” wytłoczonym po jednej stronie, i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Steglatro wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku od 18 lat i starszych pomocniczo wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii u pacjentów, u których uznaje się za niewłaściwe stosowanie metforminy ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy.

(Wyniki badań dotyczące leczenia skojarzonego i wpływu na kontrolę glikemii patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 5 mg ertugliflozyny raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę ertugliflozyny wynoszącą 5 mg raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 15 mg raz na dobę, jeśli konieczne jest zapewnienie dodatkowej kontroli glikemii.

W przypadku stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową zaleca się wyrównanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania ertugliflozyny (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy przyjmować dwóch dawek produktu leczniczego Steglatro tego samego dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Steglatro oraz okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z oszacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) mniejszym niż 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl mniejszym niż 60 ml/min (patrz punkt 4.4).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglatro, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 45 ml/min.

Nie należy stosować produktu leczniczego Steglatro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) oraz u pacjentów dializowanych. Nie przewiduje się skutecznego działania produktu leczniczego u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ertugliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania ertugliflozyny u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki ertugliflozyny w zależności od wieku. Należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkty 4.4 i 4.8). Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Steglatro u pacjentów w wieku ≥ 75 lat jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ertugliflozyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Steglatro należy przyjmować doustnie raz na dobę, rano, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. W przypadku trudności z połknięciem, tabletkę można przełamać lub pokruszyć, ponieważ lek dostępny jest w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu leczniczego Steglatro nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Z tego względu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Steglatro (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl mniejszy niż 60 ml/min), u pacjentów w podeszłym wieku (\geq 65 lat), u pacjentów stosujących leki moczopędne, lub u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których w przeszłości występowało niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Steglatro należy ocenić status objętości wewnątrznaczyniowej i wyrównać ją, jeśli są ku temu wskazania. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych oraz podmiotowych.

Ze względu na swój mechanizm działania, ertugliflozyna wywołuje diurezę osmotyczną i zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejsza wartość eGFR. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie wartości eGFR były wyższe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów ustrojowych (np. zaburzenia żołądka i jelit), zaleca się staranne monitorowanie statusu objętości (np. badanie fizykalne, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym oznaczenie hematokrytu) i poziomu elektrolitów u pacjentów otrzymujących ertugliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Steglatro do czasu wyrównania niedoboru płynów ustrojowych.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. DKA), w tym zagrażającej życiu i zakończonej zgonem, u pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), jak również przypadki takie zgłoszono w badaniach klinicznych ertugliflozyny. W wielu przypadkach objawy tego powikłania były nietypowe, np. odnotowano jedynie umiarkowane zwiększenie stężenia glukozy we krwi wynoszące poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy prawdopodobieństwo wystąpienia DKA jest większe przy stosowaniu większych dawek ertugliflozyny.

Ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej trzeba rozważyć w przypadku wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, uczucie splątania, nietypowe zmęczenie lub senność. W przypadku wystąpienia tych objawów u pacjenta należy natychmiast wykonać badanie w kierunku kwasicy ketonowej, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA należy natychmiast przerwać leczenie ertugliflozyną.

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie ertugliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia ertugliflozyną, należy rozważyć czynniki w wywiadzie chorobowym pacjenta, które mogą predysponować go do rozwoju kwasicy ketonowej.

Do pacjentów, którzy mogą być obciążeni większym ryzykiem rozwoju DKA należą pacjenci z niską rezerwą czynnościową komórek beta trzustki (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z niskim stężeniem peptydu C lub z utajoną cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. LADA, latent autoimmune diabetes in adults) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjenci ze stanami, które prowadzą do ograniczonego spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, pacjenci stosujący zmniejszone dawki insuliny oraz pacjenci ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2.

Nie zaleca się ponownego rozpoczynania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej podczas leczenia inhibitorem SGLT2 DKA, chyba że stwierdzono i wyeliminowano u pacjenta inny wyraźny czynnik wywołujący to powikłanie.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 i z tego względu nie należy stosować ertugliflozyny w leczeniu tej grupy pacjentów z cukrzycą typu 1. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często podczas leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 inhibitorami SGLT2.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwającym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania ertugliflozyny w uzupełnieniu do aktualnego leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie obserwowano około 1,2-1,6-krotne zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u nogi) wśród pacjentów leczonych ertugliflozyną. W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących innego inhibitora SGLT2 również obserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska nie został określony, dlatego nie są znane czynniki ryzyka amputacji, poza ogólnymi czynnikami ryzyka.

Przed rozpoczęciem leczenia ertugliflozyną należy wziąć pod uwagę czynniki z wywiadu chorobowego pacjenta mogące mieć wpływ na zwiększenie ryzyka amputacji. W ramach środków ostrożności należy rozważyć uważne monitorowanie pacjentów, u których ryzyko amputacji jest większe, a także przekazanie pacjentom porad dotyczących znaczenia rutynowej, profilaktycznej pielęgnacji stóp i utrzymywania właściwego poziomu nawodnienia. Można także rozważyć przerwanie leczenia ertugliflozyną u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia potencjalnie poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry na kończynie dolnej, zakażenie, zapalenie kości i szpiku kostnego lub zgorzel.

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność ertugliflozyny jest zależna od czynności nerek; z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdza się zmniejszoną skuteczność leczenia, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Steglatro u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej wartości 60 ml/min. Ze względu na zmniejszoną skuteczność należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglatro, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 45 ml/min.

Zaleca się następujące monitorowanie czynności nerek:

- przed rozpoczęciem stosowania ertugliflozyny oraz okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2)
- częściej u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej wartości 60 ml/min.

Hipoglikemia podczas jednoczesnego stosowania insuliny i leków zwiększających wydzielanie insuliny

Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, o których wiadomo, że wywołują hipoglikemię (patrz punkt 4.8). Z tego względu należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania z ertugliflozyną (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Ertugliflozyna zwiększa ryzyko zakażeń grzybiczych narządów płciowych. W badaniach inhibitorów SGLT2 u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi narządów płciowych w wywiadzie oraz u nieobrzezanych mężczyzn stwierdzono większe prawdopodobieństwo rozwoju zakażeń grzybiczych narządów płciowych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować i odpowiednio leczyć.

Zakażenia układu moczowego

Wydalenie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego. Częstość występowania zakażeń układu moczowego nie różniła się znacznie w grupach leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg i 15 mg (4,0% i 4,1%) oraz w grupie otrzymującej placebo (3,9%). Większość zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany i nie zgłoszono żadnego ciężkiego przypadku. Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczopochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Steglatro i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. Skuteczność ertugliflozyny może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z niewydolnością serca klasy I-II według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association), jak również nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV według NYHA.

Badania laboratoryjne moczu

Ze względu na mechanizm działania produktu leczniczego Steglatro, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Steglatro wynik badania na obecność glukozy w moczu będzie dodatni. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

Wpływ na wyniki oznaczenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania stopnia kontroli glikemii przy pomocy oznaczenia 1,5-AG z tego względu, że pomiary stężenia 1,5-AG nie są wiarygodnym odzwierciedleniem stopnia kontroli

glikemii u pacjentów przyjmujących leki zawierające inhibitory SGLT2. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę w postaci laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Ertugliflozyna może nasilać działanie leków moczopędnych i w efekcie może zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny. Z tego względu może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z ertugliflozyną (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetkę ertugliflozyny

Metabolizm z udziałem enzymów UGT1A9 i UGT2B7 jest głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników z zastosowaniem pojedynczej dawki wskazują, że sitagliptyna, metformina, glimepiryd, ani symwastatyna nie mają wpływu na farmakokinetkę ertugliflozyny.

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampiny (induktora UGT i CYP) powoduje zmniejszenie AUC i C_{max} ertugliflozyny odpowiednio o 39% i 15%. To zmniejszenie ekspozycji nie jest uznawane za istotne klinicznie i z tego względu nie zaleca się modyfikacji dawki. Nie oczekuje się, aby inne induktory (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) miały istotny klinicznie wpływ na produkt leczniczy.

Nie badano klinicznie wpływu inhibitorów UGT na właściwości farmakokinetyczne ertugliflozyny, ale możliwe zwiększenie ekspozycji na ertugliflozynę spowodowane inhibicją UGT nie jest uznawane za istotne klinicznie.

Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetkę innych produktów leczniczych

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wskazują, że ertugliflozyna nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne sitagliptyny, metforminy i glimepirydu.

Jednoczesne podawanie symwastatyny z ertugliflozyną powodowało zwiększenie AUC i C_{max} symwastatyny odpowiednio o 24% i 19% oraz zwiększenie AUC i C_{max} kwasu symwastatyny odpowiednio o 30% i 16%. Mechanizm odpowiedzialny za niewielkie zwiększenie stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny jest nieznan, ale nie polega na hamowaniu OATP przez ertugliflozynę. Te zwiększenia nie są uznawane za istotne klinicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania ertugliflozyny u kobiet w ciąży jest ograniczona. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że ertugliflozyna może wpływać na rozwój i dojrzewanie nerek (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Steglatro u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak informacji na temat obecności ertugliflozyny w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wytwarzanie pokarmu. Ertugliflozyna jest obecna w mleku karmiących samic szczurów i miała wpływ na potomstwo karmione mlekiem samic szczurów. U młodych szczurów leczonych ertugliflozyną obserwowano skutki o podłożu farmakologicznym (patrz punkt 5.3). Ponieważ dojrzewanie nerek u ludzi zachodzi w macicy (*in utero*) i przez pierwsze 2 lata życia, gdy możliwe jest karmienie piersią, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy Steglatro nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu ertugliflozyny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu ertugliflozyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ertugliflozyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Steglatro w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, a także o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych takich jak zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zestawienie badań oceniających produkt leczniczy Steglatro 5 mg i 15 mg z grupą kontrolną placebo
Główną ocenę bezpieczeństwa stosowania przeprowadzono z wykorzystaniem zestawienia danych z trzech 26-tygodniowych badań z grupą kontrolną placebo. Ertugliflozyna była stosowana w monoterapii w jednym badaniu i jako leczenie uzupełniające w dwóch pozostałych badaniach (patrz punkt 5.1). Te dane odzwierciedlają ekspozycję 1029 pacjentów na ertugliflozynę ze średnim czasem trwania ekspozycji wynoszącym około 25 tygodni. Pacjenci otrzymywali ertugliflozynę w dawce 5 mg (N=519), ertugliflozynę w dawce 15 mg (N=510) lub placebo (N=515) raz na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w całym programie badań klinicznych były: zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych. Ciężka cukrzycowa kwasica ketonowa występowała rzadko. Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”, w którym przedstawiono częstości występowania, oraz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC, system organ class). Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych ^{*,†}
Często	Drożdżakowe zapalenie żołądki oraz inne zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych ^{*,†}
Częstość nieznana	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia ^{*,†}
Rzadko	Cukrzycowa kwasica ketonowa ^{*,†}
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa ^{*,†}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Częstsze oddawanie moczu [*]
Niezbyt często	Dysuria, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej [†]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Świąd pochwy i sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie pragnienia [§]
Badania diagnostyczne	
Często	Zmiana stężenia lipidów w surowicy [¶] , zwiększenie stężenia hemoglobiny ^{**} , zwiększenie stężenia azotu moczynowego (ang. BUN) ^{¶¶}

* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.

‡ W tym: częstomocz, nagłe parcie na mocz, wielomocz, zwiększenie ilości oddawanego moczu i oddawanie moczu w nocy.

§ W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.

¶ W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo średnie zmiany procentowe w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C wynosiły odpowiednio 5,8% i 8,4% oraz 3,2%; stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło odpowiednio 2,8%, 5,7% i 1,1%; jednakże stężenia cholesterolu frakcji HDL-C: 6,2% i 7,6% w porównaniu z 1,9%. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo, mediana zmian procentowych w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio -3,9% -1,7% oraz 4,5%.

** Odsetek osób, u których przynajmniej 1 raz stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej 2,0 g/dl, był większy w grupach stosujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg (odpowiednio 4,7% i 4,1%) w porównaniu z grupą placebo (0,6%).

¶¶ Odsetek osób, u których kiedykolwiek wykazano zwiększenie wartości BUN o $\geq 50\%$ i wartość BUN przekraczającą górną granicę normy (> GGN), był liczbowo większy w grupie stosującej ertugliflozynę w dawce 5 mg i większy w grupie przyjmującej dawkę 15 mg (odpowiednio 7,9% i 9,8%) w porównaniu z grupą placebo (5,1%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości. Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, stan przedomdleniowy, omdlenie, niedociśnienie tętnicze

i niedociśnienie ortostatyczne) była niska (<2%) i nie różniła się znacząco między grupami otrzymującymi ertugliflozynę a grupami otrzymującymi placebo. Analizy dotyczące podgrup pacjentów z obszerniejszego zestawienia danych z badań Fazy 3 wykazały, że u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz u pacjentów stosujących leki moczopędne częstość występowania zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej była wyższa w grupach stosujących ertugliflozynę w porównaniu z grupami porównawczymi (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania w grupach stosujących ertugliflozynę 5 mg, ertugliflozynę 15 mg i leczenie porównawcze wynosiła odpowiednio 5,1%, 2,6%, i 0,5%, a w przypadku pacjentów z eGFR wynoszącym od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania wynosiła odpowiednio 6,4%, 3,7%, i 0%.

Hipoglikemia

Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii była zwiększona w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg (5,0% i 4,5%) w porównaniu z placebo (2,9%). W tej populacji częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 0,4% w każdej grupie. Podczas stosowania ertugliflozyny w monoterapii przypadki hipoglikemii występowały u 2,6% pacjentów w obu grupach leczonych ertugliflozyną i 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas stosowania ertugliflozyny, jako leczenia uzupełniającego z metforminą przypadki hipoglikemii występowały u 7,2% i 7,8% pacjentów leczonych ertugliflozyną odpowiednio w dawce 5 mg i 15 mg oraz u 4,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Po dodaniu ertugliflozyny do leczenia metforminą i porównaniu z leczeniem pochodną sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii była większa w przypadku pochodnej sulfonilomocznika (27%) w porównaniu do ertugliflozyny (odpowiednio 5,6% i 8,2% dla ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmowali produkty zawierające insulinę, pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy jako leczenie podstawowe, udokumentowano hipoglikemię u odpowiednio 36%, 27% i 36% pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W całym programie badań klinicznych ertugliflozyny kwasicę ketonową stwierdzono u 3 na 3409 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0,0% pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej oraz zdarzenia związane z nerkami

Początkowe zwiększenie średniego stężenia kreatyniny i zmniejszenie średniej wartości eGFR u pacjentów leczonych ertugliflozyną miały ogólnie charakter przejściowy w przypadku ciągłego leczenia. U pacjentów, u których stwierdzono w punkcie początkowym umiarkowane zaburzenia czynności nerek, zaobserwowano większe średnie zmiany, które nie powróciły do wartości początkowych w 26. tygodniu; zmiany te ustąpiły po zakończeniu leczenia.

Działania niepożądane ze strony nerek (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenie czynności nerek, ostra przednerkowa niewydolność nerek) mogą występować u pacjentów leczonych ertugliflozyną, szczególnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których częstość występowania działań niepożądanych ze strony nerek wynosiła odpowiednio 2,5%, 1,3% i 0,6% w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

W zbiorczej analizie danych z trzech badań klinicznych z grupą kontrolną placebo zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych (np. zakażenie drożdżakowe narządów płciowych, zakażenia grzybicze narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy) występowały u odpowiednio 9,1%, 12% i 3,0% kobiet leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg,

ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Wśród kobiet zakończenie leczenia z powodu grzybiczych zakażeń narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,6% i 0% pacjentek leczonych ertugliflozyną i placebo (patrz punkt 4.4).

W tej samej zbiorczej analizie danych zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych (np. drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka, zakażenie narządów płciowych, zakażenie grzybicze narządów płciowych) występowały u odpowiednio 3,7%, 4,2% i 0,4% mężczyzn leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych występowały częściej u nieobrzezanych mężczyzn. Wśród mężczyzn zakończenie leczenia z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,2% i 0% pacjentów leczonych ertugliflozyną i placebo. W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie stulejki i sporadycznie wykonywano zabieg obrzezania (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ertugliflozyna nie wykazywała żadnych działań toksycznych u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie pojedyncze dawki wynoszące do 300 mg i dawki wielokrotne wynoszące do 100 mg na dobę przez 2 tygodnie. Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych ostrych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania.

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Steglatro należy zastosować standardowe środki wspomagające (np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwację kliniczną pacjenta, a także zastosować leczenie wspomagające), w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Nie badano usuwania ertugliflozyny z organizmu metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK04.

Mechanizm działania

SGLT2 jest najważniejszym białkiem transportowym odpowiedzialnym za reabsorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. Ertugliflozyna jest silnym, selektywnym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Hamując aktywność SGLT2, ertugliflozyna zmniejsza reabsorpcję nerkową filtrowanej glukozy i obniża próg nerkowy dla glukozy, zwiększając tym samym wydalanie glukozy z moczem.

Działanie farmakodynamiczne

Wydalanie glukozy z moczem i objętość moczu

Po podaniu pojedynczej i wielokrotnych dawek ertugliflozyny u zdrowych ochotników i u pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem. Modelowanie zależności dawka-odpowiedź wskazuje, że ertugliflozyna w dawce 5 mg i 15 mg powoduje niemal maksymalne wydalanie glukozy z moczem (ang. UGE, urinary glucose excretion) u pacjentów z cukrzycą typu 2, zapewniając odpowiednio 87% i 96% maksymalnej inhibicji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny oceniano w 7 wielośrodkowych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo lub aktywnym lekiem porównawczym badaniach klinicznych Fazy 3 z udziałem 4863 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 468 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Pochodzenie rasowe pacjentów było następujące: 76,8% pacjentów rasy białej, 13,3% Azjatów, 5,0% rasy czarnej i 4,8% rasy innej. Pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego stanowili 24,2% badanej populacji. Średni wiek pacjentów wynosił 57,8 lat (zakres od 21 do 87 lat), 25,8% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 4,5% było w wieku ≥ 75 lat.

Ertugliflozynę badano w ramach monoterapii oraz leczenia skojarzonego z metforminą i (lub) inhibitorem peptydazy dipeptydylowej 4 (ang. DPP-4, dipeptidyl peptidase 4). Ponadto ertugliflozynę badano w ramach leczenia skojarzonego z obecnymi lekami przeciw cukrzycowymi, w tym z insuliną oraz pochodną sulfonilomocznika, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Monoterapia

Łącznie 461 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną poprzez dietę i ćwiczenia fizyczne uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w monoterapii. Pacjentów, którzy nie stosowali żadnej podstawowej terapii o działaniu hipoglikemizującym, randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo podawanym raz na dobę (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo dla produktu leczniczego Steglatro w monoterapii*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Wartość wyjściowa (średnia)	8,2	8,4	8,1
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-0,8	-1,0	0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Masa ciała (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Wartość wyjściowa (średnia)	94,0	90,6	94,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N obejmuje wszystkich randomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. LS, least squares) skorygowana względem rodzaju leczenia, punktu czasowego, wcześniej stosowanego leku o działaniu hipoglikemizującym, wyjściowej wartości eGFR oraz interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] p < 0,001 w porównaniu z placebo.

[§] p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą

Łącznie 621 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą w monoterapii (≥ 1500 mg/dobę) uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg,

ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo dla produktu leczniczego Steglatro stosowanego w skojarzeniu z metforminą*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,1	8,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Masa ciała (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Wartość wyjściowa (średnia)	84,9	85,3	84,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem rodzaju leczenia, punktu czasowego, wcześniejszego leczenia hipoglikemizującego (metformina w monoterapii lub metformina + inny lek hipoglikemizujący), wyjściowej wartości eGFR (zmienna ciągła), grupy randomizacyjnej określonej na podstawie statusu menopauzy (mężczyźni, kobiety przed menopauzą, kobiety w okresie menopauzy lub po < 3 latach od menopauzy, kobiety po ≥3 latach od menopauzy) i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo.

[§] $p < 0,001$ w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Badanie z grupą kontrolną przyjmującą lek aktywny oceniające stosowanie ertugliflozyny w porównaniu z glimepirydem jako leczeniem uzupełniającym w skojarzeniu z metforminą
 Łącznie 1326 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą w monoterapii uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek porównawczy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Tych pacjentów, którzy stosowali metforminę w monoterapii (≥ 1500 mg/dobę), zrandomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub glimepirydu raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą. Początkowa dawka glimepirydu wynosiła 1 mg/dobę, a następnie była zwiększana do maksymalnej dawki wynoszącej 6 lub 8 mg/dobę (w zależności od wielkości zarejestrowanej maksymalnej dawki w danym kraju) lub do maksymalnej tolerowanej dawki, bądź była zmniejszana w celu zapobiegnięcia lub leczenia hipoglikemii. Średnia dobową dawką glimepirydu wynosiła 3,0 mg (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Wyniki w 52. tygodniu uzyskane w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek porównującym produkt leczniczy Steglatro z glimepirydem jako leczeniem uzupełniającym u pacjentów, których glikemia jest niedostatecznie kontrolowana w wyniku terapii metforminą*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepiryd
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Wartość wyjściowa (średnia)	7,8	7,8	7,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Różnica w stosunku do glimepirydu (średnia LS [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Masa ciała (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Wartość wyjściowa (średnia)	87,9	85,6	86,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Różnica w stosunku do glimepirydu (średnia LS [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem rodzaju leczenia, punktu czasowego, wcześniejszego leczenia hipoglikemizującego (monoterapia lub terapia dwulekowa), wyjściowej wartości eGFR (zmienna ciągła) i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem. Punkt czasowy traktowano, jako zmienną kategorialną.

[‡] Co najmniej równoważność stwierdza się, jeśli górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności (CI) dla średniej różnicy wynosi poniżej 0,3%.

[§] p < 0,001 w porównaniu z glimepirydem.

Badanie czynnikowe dotyczące stosowania ertugliflozyny w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą

Łącznie 1233 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną w dawce 100 mg w porównaniu z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi. Pacjentów, u których cukrzyca typu 2 była niedostatecznie kontrolowana w wyniku leczenia metforminą w monoterapii (≥ 1500 mg/dobę), randomizowano do jednej z pięciu grup leczonych aktywnym lekiem: ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, sitagliptyną w dawce 100 mg lub sitagliptyną w dawce 100 mg w skojarzeniu z ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, które podawano raz na dobę, jako leczenie uzupełniające do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu czynnikiem dotyczącym stosowania produktu leczniczego Steglatro w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptyna 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptyna 100 mg	Steglatro 15 mg + Sitagliptyna 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Wartość wyjściowa (średnia)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Różnica w porównaniu z Sitagliptyną Steglatro 5 mg				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Steglatro 15 mg (średnia LS [†] , 95% CI)				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Masa ciała (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Wartość wyjściowa (średnia)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Różnica w stosunku do Sitagliptyny (średnia LS [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem rodzaju leczenia, punktu czasowego, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] p < 0,001 w porównaniu z grupą kontrolną.

[§] p < 0,001 w porównaniu do analogicznej dawki ertugliflozyny lub sitagliptyny (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną

Łącznie 463 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą (≥ 1500 mg/dobę) i sitagliptyną w dawce 100 mg raz na dobę uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą i sitagliptyną (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu oceniającym stosowanie produktu leczniczego Steglatro jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,0	8,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Masa ciała (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Wartość wyjściowa (średnia)	87,6	86,6	86,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem rodzaju leczenia, punktu czasowego i wcześniejszego leczenia hipoglikemizującego.

‡ p < 0,001 w porównaniu z placebo.

Terapia skojarzona z zastosowaniem ertugliflozyny i sitagliptyny

Łącznie 291 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną poprzez dietę i ćwiczenia fizyczne uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z sitagliptyną. Pacjentów, którzy nie stosowali żadnej podstawowej terapii o działaniu hipoglikemizującym, randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub ertugliflozyny w dawce 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną (100 mg) lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu dotyczącym terapii skojarzonej z zastosowaniem ertugliflozyny i sitagliptyny*

	Ertugliflozyna 5 mg + Sitagliptyna	Ertugliflozyna 15 mg + Sitagliptyna	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Wartość wyjściowa (średnia)	8,9	9,0	9,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] oraz 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Masa ciała (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Wartość wyjściowa (średnia)	90,8	91,3	95,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana na podstawie modelu liniowego z uwzględnieniem rodzaju leczenia, punktu czasowego oraz interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

‡ p < 0,001 w porównaniu z placebo.

§ p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek

Skuteczność ertugliflozyny oceniono również w oddzielnym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (468 pacjentów z eGFR \geq 30 do $<$ 60 ml/min/1,73 m²).

Średnie zmiany obliczone metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) w zakresie wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej wynosiły -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) i -0,41 (-0,56; -0,27) odpowiednio dla grup otrzymujących placebo, ertugliflozynę w dawce 5 mg i ertugliflozynę w dawce 15 mg. Spadek wartości HbA1c w grupach leczonych ertugliflozyną nie różnił się w sposób istotny od zmniejszenia tej wartości u pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki zaplanowanej analizy skuteczności kontroli glikemii zostały zakłócone przez zabronione, jednoczesne stosowanie leku o działaniu hipoglikemizującym. W kolejnej analizie, z której wyłączono tych pacjentów, którzy stosowali zabroniony lek, ertugliflozynę w dawce 5 mg i 15 mg wiązano ze skorygowanym względem placebo zmniejszeniem stężenia HbA1c wynoszącym -0,14 (-0,36; -0,08) i -0,33 (-0,55; -0,11).

Stężenie glukozy w osoczu na czczo

W trzech badaniach z grupą kontrolną placebo leczenie ertugliflozyną przyniosło statystycznie istotną redukcję wartości FPG. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, skorygowane względem placebo redukcje wartości FPG wynosiły odpowiednio: 1,92 i 2,44 mmol/l w przypadku monoterapii, 1,48 i 2,12 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą oraz 1,40 i 1,74 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną.

Skojarzenie ertugliflozyny z sitagliptyną przyniosło znacząco większą redukcję wartości FPG w porównaniu z leczeniem sitagliptyną lub ertugliflozyną w monoterapii lub stosowaniem placebo. Skojarzenie ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg z sitagliptyną spowodowało stopniowe zmniejszenie wartości FPG o, odpowiednio, od 0,46 do 0,65 mmol/l w porównaniu z ertugliflozyną w monoterapii oraz od 1,02 do 1,28 mmol/l w porównaniu z sitagliptyną w monoterapii. Skorygowana względem placebo redukcja w przypadku ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg stosowanej w skojarzeniu z sitagliptyną wyniosła 2,16 mmol/l oraz 2,56 mmol/l.

Skuteczność u pacjentów z wyjściową wartością HbA1c \geq 8%

W badaniu oceniającym monoterapię u pacjentów stosujących leczenie w postaci diety i ćwiczeń fizycznych, u których wyjściowa wartość HbA1c wynosiła od 7,0% do 10,5%, skorygowane względem placebo redukcje wartości HbA1c w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c \geq 8% wyniosły 1,11% i 1,52% w przypadku stosowania, odpowiednio, ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg.

W badaniu oceniającym leczenie ertugliflozyną jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z wyjściowymi wartościami HbA1c od 7,0% do 10,5% skorygowane względem placebo redukcje wartości HbA1c w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c \geq 9% wyniosły 1,31% i 1,43% w przypadku stosowania, odpowiednio, ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg.

W badaniu z udziałem pacjentów, których glikemia była niedostatecznie kontrolowana za pomocą metforminy i u których wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 7,5 -11,0%, w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c \geq 10% leczenie ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną przyniosło redukcję wartości HbA1c odpowiednio: o 2,35% i 2,66%, w porównaniu z 2,10%, 1,30% i 1,82% w przypadku stosowania odpowiednio: ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i sitagliptyny w monoterapii.

Stężenie glukozy po posiłku

W badaniu z zastosowaniem monoterapii ertugliflozyna w dawce 5 i 15 mg przyniosła statystycznie istotną, skorygowaną względem placebo redukcję stężenia glukozy 2 godziny po posiłku wynoszącą 3,83 i 3,74 mmol/l.

Cisnienie tętnicze

W trzech 26-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo, ertugliflozyna zmniejszyła skurczowe ciśnienie krwi (ang. SBP). Statystycznie znamienne, skorygowany względem placebo spadek wartości SBP wahał się od 2,9 mmHg do 3,7 mmHg w przypadku ertugliflozyny w dawce 5 mg i od 1,7 mmHg do 4,5 mmHg w przypadku ertugliflozyny w dawce 15 mg.

W 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą lek aktywny, w którym oceniano stosowanie ertugliflozyny w porównaniu z glibepirydem, odnotowano zmniejszenie wyjściowej wartości SBP o 2,2 mmHg i 3,8 mmHg w przypadku ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, natomiast u pacjentów leczonych glibepirydem stwierdzono zwiększenie wartości SBP o 1,0 mmHg w stosunku do stanu wyjściowego.

Analiza podgrup pacjentów

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną stwierdzono istotną klinicznie redukcję wartości HbA_{1c} w podgrupach zdefiniowanych według wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, regionu geograficznego, wyjściowej wartości BMI, wyjściowej wartości HbA_{1c} i czasu trwania cukrzycy typu 2.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ertugliflozyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Farmakokinetyka ertugliflozyny jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2. Średnie wartości AUC i C_{max} w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosiły odpowiednio: 398 ng·h/ml i 81 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 5 mg raz na dobę oraz 1193 ng·h/ml i 268 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 15 mg raz na dobę. Stan równowagi dynamicznej zostaje osiągnięty po upływie 4 do 6 dni stosowania ertugliflozyny w schemacie raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne ertugliflozyny nie są zależne od czasu, a w wyniku wielokrotnego dawkowania następuje maksymalnie 10-40% kumulacja leku w osoczu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 5 mg i 15 mg szczytowe stężenie ertugliflozyny w osoczu (mediana T_{max}) stwierdza się po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Wartości C_{max} i AUC ertugliflozyny w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do wielkości dawki w przypadku podawania jednorazowych dawek wynoszących od 0,5 mg do 300 mg i dawek wielokrotnych wynoszących od 1 mg do 100 mg. Bezwzględna dostępność biologiczna ertugliflozyny po podaniu doustnym dawki 15 mg wynosi około 100%.

Podanie ertugliflozyny z bogatym w tłuszcze i wysokokalorycznym posiłkiem zmniejsza wartość C_{max} ertugliflozyny o 29% i wydłuża czas T_{max} o 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Obserwowany wpływ posiłków na farmakokinetykę ertugliflozyny nie jest uznawany za istotny klinicznie i ertugliflozyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. W badaniach klinicznych Fazy 3 ertugliflozyna była podawana niezależnie od posiłków.

Ertugliflozyna jest substratem białek transportowych: glikoproteiny P (P-gp) i białka transportującego, warunkującego oporność w raku piersi (ang. BCRP, breast cancer resistance protein).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji ertugliflozyny w stanie równowagi dynamicznej po podaniu dożylnym wynosi 86 l. Ertugliflozyna wiąże się z białkami osocza w 93,6% i stopień wiązania jest niezależny od stężenia ertugliflozyny w osoczu. Stopień wiązania z białkami osocza nie zmienia się w sposób znaczący u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Stosunek stężenia ertugliflozyny we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,66.

Ertugliflozyna nie jest substratem transporterów anionów organicznych (OAT1, OAT3), transporterów kationów organicznych (OCT1, OCT2), ani polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

Głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny jest metabolizm. Głównym szlakiem metabolicznym ertugliflozyny jest O-glukuronidacja z udziałem UGT1A9 i UGT2B7 do dwóch glukuronidów, które są nieaktywne farmakologicznie w istotnych klinicznie stężeniach. Metabolizm ertugliflozyny z udziałem enzymów CYP (utleniający) jest minimalny (12%).

Eliminacja

Średni ogólnoustrojowy klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki 100 µg wynosił 11 l/h. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek wynosi 17 godzin. Po podaniu doustnym roztworu [¹⁴C]-ertugliflozyny zdrowym uczestnikom około 41% i 50% dawki radioaktywnej eliminowane było odpowiednio: z kałem i z moczem. Jedynie 1,5% podanej dawki ertugliflozyny było wydalane w niezmienionej postaci z moczem, a 34% z kałem, co jest prawdopodobnie spowodowane wydzielaniem metabolitów glukuronidowych do żółci i następującą hydrolizą do leku macierzystego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W kliniczno-farmakologicznym badaniu Fazy 1 z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (jak określono na podstawie eGFR) po podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 15 mg średni wzrost AUC ertugliflozyny był ≤ 1,7-krotny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Ten wzrost wartości AUC ertugliflozyny uznawany jest za nieistotny klinicznie. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w wartościach C_{max} ertugliflozyny między grupami pacjentów o zróżnicowanej czynności nerek. Wskaźnik dobowego wydalania glukozy z moczem zmniejszył się wraz z nasilającym się stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). Zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

Zaburzenia czynności wątroby

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (na podstawie klasyfikacji Child-Pugh) nie powodowały zwiększenia ekspozycji na ertugliflozynę. Wartość AUC ertugliflozyny była mniejsza o około 13%, a C_{max} o około 21% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. To zmniejszenie ekspozycji na ertugliflozynę nie jest uznawane za istotne klinicznie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C wg skali Child-Pugh (ciężka niewydolność wątroby). Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ertugliflozyny u dzieci i młodzieży.

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek, masa ciała, płeć i rasa pacjenta nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ertugliflozyny.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ocena ertugliflozyny in vitro

W badaniach *in vitro* ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały oraz nie inaktywowały enzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 i 3A4 ani nie indukowały aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6 i 3A4. Ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały aktywności enzymów UGT 1A6, 1A9 i 2B7 w badaniach *in vitro*. Ertugliflozyna była słabym inhibitorem

enzymów UGT 1A1 i 1A4 w warunkach *in vitro* w wyższych stężeniach, które nie były klinicznie istotne. Glukuronidy ertugliflozyny nie wykazywały żadnego wpływu na te izoformy. Ogółem jest mało prawdopodobne, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków metabolizowanych przez te enzymy.

Ertugliflozyna ani glukuronidy ertugliflozyny nie hamują w sposób znaczący aktywności białek transportowych P-gp, OCT2, OAT1 i OAT3 oraz polipeptydów transportujących OATP1B1 i OATP1B3 w istotnych klinicznie stężeniach w warunkach *in vitro*. Ogółem mało prawdopodobne jest, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami tych białek transportowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka

Toksyczność ogólna

Na myszach, szczurach i psach przeprowadzono badania toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnych dawek przez okres, odpowiednio: 13, 26 i 39 tygodni. Objawy toksyczności, które uznano za niepożądane, obserwowano głównie przy ekspozycji równej lub większej niż 77-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. MRHD, maximum recommended human dose) wynoszącej 15 mg/dobę. Większość działań toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi wydalania glukozy z moczem i obejmowała: zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej, zwiększone spożywanie pokarmów, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i zwiększenie innych parametrów w surowicy odzwierciedlające zwiększenie metabolizmu białek, glukoneogenezy oraz zaburzenie równowagi elektrolitowej, a także zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz, cukromocz i kalciuria (obecność wapnia w moczu). Zmiany mikroskopowe związane z cukromoczem i (lub) kalciurią, obserwowane jedynie u gryzoni, obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, przerost warstwy kłębkowej nadnerczy (szczury) i zwiększony przyrost kości beleczkowej (szczury). Z wyjątkiem wymiotów nie stwierdzono niepożądanych działań toksycznych u psów przy ekspozycji 379-krotnie większej niż ekspozycja na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę.

Właściwości rakotwórcze

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 5, 15 i 40 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono działania rakotwórczego ertugliflozyny przy dawkach wynoszących do 40 mg/kg/dobę (około 41-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC). W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 1,5; 5 i 15 mg/kg/dobę. Działania rakotwórcze ertugliflozyny obejmowały zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego rdzenia nadnerczy u samców szczurów przy podawaniu dawki 15 mg/kg/dobę. Uznano, że zjawisko to było spowodowane zaburzeniem wchłaniania węglowodanów, zmieniającym homeostazę gospodarki wapniowej i że nie dotyczy ono ludzi. Wartość NOEL (ang. no-observed-effect level, najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się szkodliwego działania) dla działania rakotwórczego wynosiła 5 mg/kg/dobę (około 16-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę).

Właściwości mutagenne

Ertugliflozyna nie wykazywała właściwości mutagennych ani klastogennych z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji w testach odwrotnej mutacji u bakterii, w cytogenetycznych badaniach *in vitro* (na ludzkich limfocytach) i w testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniu dotyczącym wpływu na płodność i rozwój zarodka u szczurów ertugliflozynę podawano samcom i samicom szczurów w dawkach 5, 25 i 250 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono wpływu na płodność przy dawce wynoszącej 250 mg/kg/dobę (około 386-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie porównań AUC).

Ertugliflozyna nie wykazywała szkodliwego wpływu na rozwój szczurów i królików przy ekspozycji matki, która była odpowiednio 239-krotnie i 1069-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC. U szczurów, przy zastosowaniu dawki toksycznej dla matki (250 mg/kg/dobę) stwierdzono mniejszą przeżywalność płodu i wyższy odsetek przypadków wad rozwojowych narządów wewnętrznych przy ekspozycji matki, która była 510-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę.

W badaniach dotyczących rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego zaobserwowano zmniejszony wzrost i rozwój pourodzeniowy u szczurów, którym podawano ertugliflozynę od 6. dnia ciąży do 21. dnia laktacji w dawce ≥ 100 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 239-krotność ekspozycji na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC). Dojrzewanie płciowe było opóźnione u obu płci podczas stosowania dawki 250 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 620-krotność MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC).

Gdy ertugliflozynę podawano młodocianym szczurom od 21. dnia po urodzeniu do 90. dnia po urodzeniu, czyli w okresie rozwoju nerek odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi, zaobserwowano zwiększenie masy nerek, poszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych oraz mineralizację kanalików nerkowych przy ekspozycji 13-krotnie większej niż maksymalna ekspozycja kliniczna na dawkę 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na rozwój kości (krótsza kość udowa, rozrost kości beleczkowej w kości udowej) jak również wpływ na opóźnienie dojrzewania obserwowano przy ekspozycji 817-krotnie większej niż MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na nerki i kości nie był w pełni odwracalny po miesięcznym okresie rekonwalescencji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Laktoza jednowodna

Sodowy glikolan skrobi (Typ A)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910/6 (E 464)

Laktoza jednowodna

Makrogol 3350 (E 1521)

Triacetyna (E 1518)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z Aluminium/PVC/PA/Aluminium.

Opakowania po 14, 28, 30, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach.

Opakowania 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Steglatro 5 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marzec 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE - STEGLATRO 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Steglatro 5 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1267/001 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/002 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/003 (30 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/004 (30x1 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/005 (84 tabletki powlekane)
EU/1/18/1267/006 (90 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/013 (98 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Steglatro 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - STEGLATRO 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Steglatro 5 mg tabletki
ertugliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE - STEGLATRO 15 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Steglatro 15 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1267/007 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/008 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/009 (30 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/010 (30x1 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/011 (84 tabletki powlekane)
EU/1/18/1267/012 (90 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1267/014 (98 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Steglatro 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - STEGLATRO 15 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Steglatro 15 mg tabletki
ertugliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Steglatro 5 mg tabletki powlekane Steglatro 15 mg tabletki powlekane ertugliflozyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Steglatro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Steglatro
3. Jak przyjmować lek Steglatro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Steglatro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Steglatro i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Steglatro

Steglatro zawiera substancję czynną o nazwie ertugliflozyna.

Steglatro należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. SGLT2).

W jakim celu stosuje się lek Steglatro

- Steglatro zmniejsza stężenie cukru we krwi u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z cukrzycą typu 2.
- Steglatro może być stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z niektórymi innymi lekami zmniejszającymi stężenie cukru we krwi.
- Podczas przyjmowania leku Steglatro należy przestrzegać odpowiedniej diety oraz programu ćwiczeń fizycznych.

Jak działa lek Steglatro

Działanie ertugliflozyny polega na blokowaniu aktywności białka SGLT2 w nerkach. Powoduje to wydalanie z moczem nadmiaru cukru obecnego we krwi.

Co to jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 to choroba w przebiegu której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub insulina wytwarzana w organizmie nie działa tak jak powinna. Organizm może także wytwarzać zbyt wiele cukru. Jeśli tak się dzieje, cukier (glukoza) gromadzi się we krwi. Może to prowadzić do

poważnych zaburzeń zdrowia, takich jak choroby serca, choroby nerek, utrata wzroku i słabe krążenie krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Steglatro

Kiedy nie przyjmować leku Steglatro:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ertugliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem i w trakcie przyjmowania leku Steglatro należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek.
- u pacjenta występuje lub występowała wcześniej grzybica pochwy lub prącia.
- pacjent chorował kiedykolwiek na ciężką chorobę serca lub miał udar mózgu.
- u pacjenta stwierdzono cukrzycę typu 1. Leku Steglatro nie należy stosować w leczeniu tej choroby.
- pacjent przyjmuje inne leki przeciwcukrzycowe; w przypadku stosowania określonych leków może dojść do nadmiernego zmniejszenia stężenia cukru we krwi.
- pacjent może być zagrożony ryzykiem odwodnienia (na przykład, jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające wydalanie wody z organizmu [leki moczopędne] lub zmniejszające ciśnienie krwi, lub u pacjentów w wieku powyżej 65 lat). Należy zasięgnąć porady na temat sposobów zapobiegania odwodnieniu.
- u pacjenta wystąpi nagle zmniejszenie masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, nadmierne pragnienie, szybki i głęboki oddech, splątanie, nietypowa senność lub zmęczenie, słodki zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, bądź nietypowy zapach moczu lub potu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Mogą to być objawy „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – powikłanie w przebiegu cukrzycy, które jest spowodowane zwiększonym stężeniem „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, widocznym w badaniach laboratoryjnych. Ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej może być zwiększone w przypadku długotrwałego głodzenia, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub większego zapotrzebowania na insulinę w wyniku poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- u pacjenta występowała wcześniej amputacja w obrębie kończyn dolnych.

Ważne jest, aby regularnie kontrolować stan stóp i przestrzegać wszelkich innych zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp oraz właściwego poziomu nawodnienia otrzymanych od fachowego personelu medycznego. Należy natychmiast powiadomić lekarza, w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek ran lub zmiany zabarwienia skóry, albo wystąpienia tkliwości lub bólu stopy. Wyniki niektórych badań wskazują na to, że przyjmowanie ertugliflozyny mogło przyczynić się do zwiększenia liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u nogi).

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Jeśli lek ten jest stosowany w skojarzeniu z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny przez trzustkę, może pojawić się niskie stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Lekarz może zmniejszyć dawkę insuliny lub innego leku przyjmowanego przez pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stężenie glukozy w moczu

Ze względu na mechanizm działania tego leku podczas jego stosowania w wynikach badań wykrywana będzie obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat nie powinni przyjmować tego leku. Nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Steglatro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza:

- jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające wydalanie wody z organizmu (leki moczopędne).
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub leki zwiększające wydzielanie insuliny przez trzustkę.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Steglatro może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Jeżeli pacjentka jest w ciąży powinna porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu kontrolowania stężenia cukru we krwi w okresie ciąży. Kobiety w okresie ciąży nie powinny stosować leku Steglatro.

Nie wiadomo, czy lek Steglatro przenika do mleka ludzkiego. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka podczas stosowania leku Steglatro. Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować leku Steglatro.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny przez trzustkę może spowodować nadmierne zmniejszenie poziomu cukru we krwi (hipoglikemię), co może wywołać objawy takie jak drżenie, potliwość i zmiany widzenia, co z kolei może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie prowadzić pojazdów lub używać narzędzi, ani obsługiwać maszyn jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy podczas przyjmowania leku Steglatro.

Lek Steglatro zawiera laktozę

Lek Steglatro zawiera laktozę (cukier mlekowy). Pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

3. Jak przyjmować lek Steglatro

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku należy przyjmować

- Początkowa dawka leku Steglatro to jedna tabletką 5 mg raz na dobę. Lekarz zadecyduje, czy zwiększyć dawkę leku do 15 mg.
- Lekarz przepisze pacjentowi odpowiednią dla niego dawkę leku. Nie wolno samodzielnie zmieniać dawki leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Sposób przyjmowania tego leku

- Tabletkę należy połykać; w przypadku trudności w połykaniu tabletkę można przełamać lub pokruszyć.
- Należy przyjmować jedną tabletkę każdego dnia rano. Lek najlepiej przyjmować o tej samej porze każdego dnia; dzięki temu pacjentowi będzie łatwiej pamiętać o przyjęciu leku.
- Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.
- Podczas stosowania leku Steglatro należy przestrzegać odpowiedniej diety oraz planu ćwiczeń fizycznych.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Steglatro

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Steglatro, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Steglatro

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to jest możliwe. Jednakże, jeśli zbliża się pora zażycia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i dalej przyjmować lek według zwykłego schematu.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek tego samego dnia) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Steglatro

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania przyjmowania leku może dojść do zwiększenia stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

Cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Poniżej wymieniono objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz również punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub krwi
- nagłe zmniejszenie masy ciała
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- nadmierne pragnienie
- szybki i głęboki oddech
- dezorientacja
- nietypowa senność lub zmęczenie
- słodki zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, bądź nietypowy zapachu moczu lub potu.

Objawy te mogą wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może podjąć decyzję o tymczasowym przerwaniu lub zakończeniu leczenia lekiem Steglatro.

Martwicze zapalenie powięzi krocza lub inaczej zgorzel Fourniera (częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” dotyczący objawów).

Jeśli pacjent zaobserwuje którekolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania następujących działań niepożądanych:

Odwodnienie (znaczna utrata wody z organizmu; często, może występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

Objawy odwodnienia są następujące:

- suchość w jamie ustnej
- zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub osłabienie, szczególnie podczas wstawania
- omdlenia

Prawdopodobieństwo odwodnienia może być większe u pacjentów, którzy:

- mają problemy z nerkami
- przyjmują leki zwiększające wydalanie wody z organizmu (leki moczopędne) lub zmniejszające ciśnienie krwi
- są w wieku 65 lat lub starsi

Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia; często)

Lekarz poinformuje pacjenta, jak należy wyrównać małe stężenie cukru we krwi oraz co należy zrobić w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wymienionych poniżej. Lekarz może zmniejszyć dawkę insuliny lub innego leku przeciwcukrzycowego.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe niskiego stężenia cukru we krwi mogą być następujące:

- ból głowy
- senność
- drażliwość
- głód
- zawroty głowy
- dezorientacja
- pocenie się
- uczucie roztrzęsienia
- osłabienie
- przyspieszone bicie serca

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z wymienionych powyżej działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Steglatro:

Bardzo często

- zakażenie drożdżakowe pochwy (pleśniawka)

Często

- zakażenia drożdżakowe prącia
- zmiany związane z oddawaniem moczu, w tym nagłe parcie na mocz, częstsze oddawanie moczu, oddawanie większej ilości moczu lub oddawanie moczu w nocy
- uczucie pragnienia
- świąd pochwy
- zmiany stężenia mocznika we krwi widoczne w badaniach krwi

- zmiany stężenia całkowitego oraz „złego” cholesterolu (o nazwie LDL - rodzaj tłuszczu we krwi) widoczne w wynikach badań krwi
- zmiany liczby czerwonych krwinek widoczne w wynikach badań krwi (określane, jako zmiany stężenia hemoglobiny)

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- zmiany czynności nerek widoczne w wynikach badań krwi (takie jak oznaczenie poziomu kreatyniny)
- ból podczas oddawania moczu

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Steglatro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Steglatro

- Substancją czynną leku jest ertugliflozyna.
 - Każda tabletkowa powlekana leku Steglatro 5 mg zawiera 5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny).
 - Każda tabletkowa powlekana leku Steglatro 15 mg zawiera 15 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny).
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E 460), laktoza jednowodna (patrz punkt 2), sodowy glikolan skrobi (Typ A), magnezu stearynian (E 470b).
 - Otoczka tabletki: hypromeloz 2910/6 (E 464), laktoza jednowodna (patrz punkt 2), makrogol 3350 (E 1521), triacetyna (E 1518), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Steglatro i co zawiera opakowanie

- Steglatro 5 mg tabletki powlekane (tabletki) to różowe, trójkątne tabletki powlekane o wymiarach 6,4 mm x 6,6 mm z wytłoczonym oznakowaniem „701” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
- Steglatro 15 mg tabletki powlekane (tabletki) to czerwone, trójkątne tabletki powlekane o wymiarach 9,0 mm x 9,4 mm z wytłoczonym oznakowaniem „702” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Steglatro jest dostępny w blistrach z Aluminium/PVC/PA/Aluminium. Dostępne są opakowania po 14, 28, 30, 84, 90 oraz 98 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach oraz po 30x1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Wielka Brytania

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.