

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Steglatro 5 mg comprimate filmate
Steglatro 15 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Steglatro 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin 5 mg (sub formă de ertugliflozin acid l-piroglutamic).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 28 mg (sub formă de monohidrat).

Steglatro 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin 15 mg (sub formă de ertugliflozin acid l-piroglutamic).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 85 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Steglatro 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, cu dimensiuni de 6,4 x 6,6 mm și formă triunghiulară, marcate cu „701” pe o față și netede pe cealaltă față.

Steglatro 15 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșie, cu dimensiuni de 9 x 9,4 mm și formă triunghiulară, marcate cu „702” pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Steglatro este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- ca monoterapie la pacienții în cazul cărora utilizarea metforminului este considerată inadecvată ca urmare a intoleranței sau contraindicațiilor.
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

(Pentru rezultatele studiilor cu privire la asocieri și efectele asupra controlului glicemic vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ertugliflozin este de 5 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează ertugliflozin 5 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la 15 mg o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.

În cazul utilizării ertugliflozin în asociere cu insulină sau cu un secretagog al insulinei, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, în scopul de a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

La pacienții cu depleție volemică se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu ertugliflozin (vezi pct. 4.4).

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze de Steglatro în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Înainte de inițierea tratamentului cu Steglatro și ulterior periodic, se recomandă evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu acest medicament nu este recomandată în cazul pacienților cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFGe) mai mică de 60 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} sub 60 ml/min (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu Steglatro trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m² sau persistenței Cl_{Cr} sub 45 ml/min.

Steglatro nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă, cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau care efectuează dializă, întrucât nu este de așteptat să fie eficace la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei de ertugliflozin. Ertugliflozin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă și nu este recomandată utilizarea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustarea dozei de ertugliflozin în funcție de vârstă. Trebuie avute în vedere funcția renală și riscul de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8). Există experiență limitată privind utilizarea Steglatro la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ertugliflozin la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Steglatro trebuie administrat oral o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente. În cazul dificultăților la înghițire, comprimatul poate fi rupt sau zdrobit, fiind o formă farmaceutică cu eliberare imediată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Steglatro nu trebuie administrat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Hipotensiune arterială/Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Prin urmare, este posibil ca după inițierea tratamentului cu Steglatro să apară hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.8), în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFG_e sub 60 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Steglatro, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor.

Pe baza mecanismului său de acțiune, ertugliflozin induce diureză osmotică și determină creșterea valorilor creatininei serice și scăderea valorilor RFG_e. Creșterile valorilor creatininei serice și scăderile valorilor RFG_e au fost mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.8).

În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic (de exemplu, efectuarea examenului fizic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv determinarea hematocritului) și a electroliților la pacienții aflați în tratament cu ertugliflozin. Întreruperea temporară a tratamentului cu ertugliflozin trebuie avută în vedere până la corectarea pierderii de lichide.

Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu-glucoză (SGLT2 - *sodium glucose co-transporter-2*), au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale, dar și în studiile clinice cu ertugliflozin au fost raportate cazuri de cetoacidoză diabetică. Într-o serie de cazuri, tabloul clinic a fost atipic, cu valori moderat crescute ale glicemiei, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză, dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei.

La pacienții cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu ertugliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții internați pentru intervenții chirurgicale majore sau pentru boli grave acute. În ambele cazuri, tratamentul cu ertugliflozin poate fi reluat după stabilizarea stării pacientului.

Înainte de inițierea tratamentului cu ertugliflozin, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți (DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

Siguranța și eficacitatea ertugliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite și ertugliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că cetoacidoza diabetică apare în mod frecvent la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 tratați cu inhibitori ai SGLT2.

Amputații la nivelul membrelor inferioare

Într-un studiu clinic aflat în desfășurare în cadrul căruia ertugliflozin a fost adăugat la terapia existentă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu antecedente de boală cardiovasculară stabilită, a fost observată o creștere de aproximativ 1,2-1,6 ori a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui) la pacienții tratați cu ertugliflozin. În studiile clinice de lungă durată efectuate cu un alt inhibitor al SGLT2, a fost observată de asemenea o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Întrucât mecanismul subiacent nu a fost stabilit, factorii de risc, în afară de factorii de risc generali pentru amputație nu sunt cunoscuți.

Înainte de inițierea tratamentului cu ertugliflozin, trebuie luați în considerare factorii din istoricul pacientului care pot crește riscul de amputație. Ca măsuri de precauție, trebuie avută în vedere monitorizarea cu atenție a pacienților cu un risc mai mare pentru evenimente de amputație și consilierea pacienților cu privire la importanța îngrijirii preventive de rutină a piciorului și menținerea hidratării adecvate. De asemenea, se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu ertugliflozin la pacienții la care apar evenimente care pot precede amputația, cum sunt ulcerările la nivelul pielii extremităților inferioare, infecție, osteomielită sau gangrenă.

Disfuncție renală

Eficacitatea ertugliflozin este dependentă de funcția renală, fiind scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Steglatro nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} sub 60 ml/min. Tratamentul cu Steglatro trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m² sau persistenței Cl_{Cr} sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacității.

Monitorizarea funcției renale este recomandată după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu ertugliflozin și periodic pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.2).
- Mai frecvent la pacienții cu valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} sub 60 ml/min.

Hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulină și secretagogi ai insulinei

Este posibil ca ertugliflozin să determine creșterea riscului de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulina și/sau cu un secretagog al insulinei, despre care se știe că provoacă hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este posibil să fie necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce la minimum riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu ertugliflozin (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții genitale micotice

Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice. În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și pacienții de sex masculin necircumciși au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Infecții ale tractului urinar

Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar. Incidența infecțiilor tractului urinar nu a fost semnificativ diferită în grupurile în care s-a administrat ertugliflozin în doze de 5 mg și 15 mg (4% și 4,1%) și în grupul în care s-a administrat placebo

(3,9%). Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate și nu a fost raportat nici un caz grav. În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2. Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Steglatro și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot să prezinte un risc crescut de depleție volemică. Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri. Se anticipează că eficacitatea ertugliflozin scade la pacienții vârstnici cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienții cu insuficiență cardiacă încadrată în clasele I-II conform *New York Heart Association* (NYHA) este limitată, iar la pacienții cu insuficiență cardiacă încadrată în clasele NYHA III-IV nu există experiență în studiile clinice cu ertugliflozin.

Teste de laborator pentru examenul de urină

Ca urmare a mecanismului de acțiune, pacienții care utilizează Steglatro vor prezenta glicozurie. Este necesară utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemic.

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu ajutorul testului 1,5-AG nu este recomandată, întrucât determinarea concentrațiilor 1,5-AG nu este fiabilă din perspectiva evaluării controlului glicemic la pacienții aflați în tratament cu inhibitori de SGLT2. Este necesară utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemic.

Lactoză

Comprimatele conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu boli ereditare rare cum sunt intoleranța la galactoză, deficitul total de lactază sau sindromul de malabsorbție a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Este posibil ca ertugliflozin să intensifice efectul diuretic al diureticelor și să amplifice riscul de deshidratare și de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulină și secretagogi ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, cum sunt sulfonilureicele, determină apariția hipoglicemiei. Este posibil ca ertugliflozin să amplifice riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulina și/sau un secretagog al insulinei. Prin urmare, este posibil să fie necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu ertugliflozin (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii ertugliflozin

Metabolizarea mediată de UGT1A9 și UGT2B7 este mecanismul principal de eliminare a ertugliflozin.

Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la subiecți sănătoși, utilizând o doză unică, sugerează că farmacocinetica ertugliflozin nu este modificată de sitagliptin, metformin, glimepiridă sau simvastatină.

Administrarea unor doze repetate de rifampicină (un inductor al UGT și CYP) scade ASC și C_{max} ale ertugliflozin cu 39% și, respectiv, 15%. Această scădere a expunerii nu este considerată clinic relevantă și, prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei. În cazul altor inductori (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital) nu se anticipează un efect clinic relevant.

Impactul inhibitorilor UGT asupra farmacocineticii ertugliflozin nu a fost studiat clinic, dar o creștere potențială a expunerii la ertugliflozin determinată de inhibarea UGT nu este considerată clinic relevantă.

Efectele ertugliflozin asupra farmacocineticii altor medicamente

Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la voluntari sănătoși sugerează că ertugliflozin nu a exercitat efecte clinic relevante asupra farmacocineticii sitagliptinului, metforminului sau glimepiridei.

Administrarea concomitentă a simvastatinei cu ertugliflozin a determinat o creștere de 24% și 19% a ASC și, respectiv, C_{max} ale simvastatinei și o creștere de 30% și 16% a ASC și, respectiv, C_{max} ale acidului simvastatinic. Mecanismul creșterilor reduse ale ASC și C_{max} ale simvastatinei și acidului simvastatinic nu este cunoscut și nu se realizează prin inhibarea OATP de către ertugliflozin. Aceste creșteri nu sunt considerate a fi clinic semnificative.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea ertugliflozin la femei gravide. Pe baza rezultatelor din studiile efectuate la animale, este posibil ca ertugliflozin să influențeze dezvoltarea și maturarea renală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Steglatro nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații privind prezența ertugliflozin în laptele matern, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra secreției lactate. Ertugliflozin este prezent în laptele femelelor de șobolan și determină efecte la puii alăptați. Efectele mediate farmacologic au fost observate la șobolanii tineri (vezi pct. 5.3). Întrucât maturarea renală la om se produce *in utero* și pe parcursul primilor 2 ani de viață, atunci când este posibilă expunerea la medicament prin laptele matern, un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus. Steglatro nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La om, efectul ertugliflozin asupra fertilității nu a fost studiat. În studiile efectuate la animale nu au fost observate efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ertugliflozin nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie în cazul utilizării Steglatro în asociere cu insulina sau cu un secretagog al insulinei, precum și asupra riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, cum este vertijul postural (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Date cumulate ale studiilor clinice controlate cu placebo, care evaluează Steglatro 5 mg și 15 mg
Evaluarea primară a siguranței a fost efectuată prin trei studii cumulate a câte 26 săptămâni, controlate cu placebo. Ertugliflozin a fost utilizat ca monoterapie într-un studiu clinic și ca tratament adăugat în două studii clinice (vezi pct. 5.1). Aceste date reflectă expunerea la ertugliflozin a 1029 pacienți, cu o durată medie de expunere de aproximativ 25 săptămâni. Pacienților li s-a administrat ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) sau placebo (N=515), o dată pe zi.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în cadrul programului clinic au fost infecția micotică vulvovaginală și alte infecții micotice ale tractului genital feminin. Cetoacidoza diabetică gravă a apărut rar. Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” pentru frecvențe și pct. 4.4.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență pe clase de aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt definite conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție micotică vulvovaginală și alte infecții micotice al tractului genital feminin* [†]
Frecvente	Balanită candidozică și alte infecții micotice ale tractului genital masculin* [†]
Cu frecvență necunoscută	Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)*
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie* [†]
Rare	Cetoacidoză diabetică* [†]
Tulburări vasculare	
Frecvente	Depleție volemică* [†]

Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Poliurie‡
Mai puțin frecvente	Disurie, creatininemie crescută/rată de filtrare glomerulară scăzută†
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	
Frecvente	Prurit vulvovaginal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Senzație de sete§
Investigații diagnostice	
Frecvente	Modificare a valorilor lipidelor serice¶, creștere a valorii hemoglobinei**, creștere a valorii azotului ureic din sânge (BUN - <i>blood urea nitrogen</i>)¶¶

* Vezi pct. 4.4.

† Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

‡ Include: polakiurie, urgență micțională, poliurie, diureză crescută și nicturie.

§ Include: senzație de sete, polidipsie.

¶ Valorile medii ale modificărilor procentuale față de valoarea inițială, în cazul administrării dozei de ertugliflozin 5 mg și respectiv dozei de ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo, au fost LDL-C 5,8% și 8,4% comparativ cu 3,2%; colesterol total 2,8% și 5,7% comparativ cu 1,1%; totuși, HDL-C 6,2% și 7,6% comparativ cu 1,9%. Valorile medii ale modificărilor procentuale față de valoarea inițială în cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg și ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo, au fost trigliceride -3,9% și -1,7% comparativ cu 4,5%.

** Procentul de subiecți care au avut cel puțin o creștere a valorii hemoglobinei > 2 g/dl a fost mai mare în grupurile la care s-a utilizat ertugliflozin 5 mg și 15 mg (4,7% și respectiv 4,1%), comparativ cu grupul la care s-a utilizat placebo (0,6%).

¶¶ Procentul de subiecți cu orice creștere a valorilor BUN cu $\geq 50\%$ și valori peste LSVN a fost mai mare din punct de vedere numeric în grupul tratat cu ertugliflozin 5 mg și în grupul tratat cu ertugliflozin 15 mg (7,9% și respectiv 9,8%) comparativ cu grupul la care s-a utilizat placebo (5,1%).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, care poate să ducă la depleție volemică intravasculară și la reacții adverse asociate cu depleția volemică. În studiile clinice cumulate și controlate cu placebo, incidența evenimentelor adverse asociate cu depleția volemică (deshidratare, vertij postural, presincoapă, sincopă, hipotensiune arterială și hipotensiune arterială ortostatică) a fost scăzută (< 2%) și nu a fost semnificativ diferită între grupurile de tratament cu ertugliflozin și grupul cu administrarea de placebo. În cadrul analizelor subgrupurilor din lotul mai amplu de studii clinice de fază 3, subiecții cu RFGc < 60 ml/min/1,73 m², subiecții cu vârsta ≥ 65 ani și subiecții tratați cu diuretice din grupurile de tratament cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a depleției volemice, comparativ cu grupul cu tratament comparator (vezi pct. 4.2 și 4.4). La subiecții cu RFGc < 60 ml/min/1,73 m², incidența depleției volemice a fost de 5,1% în grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg, de 2,6% în grupul de tratament cu ertugliflozin 15 mg și de 0,5%, în grupul cu tratament cu comparator, iar pentru subiecții cu RFGc cu valori cuprinse între 45 și < 60 ml/min/1,73 m², incidența depleției volemice a fost de 6,4%, 3,7% și respectiv 0%.

Hipoglicemie

Conform datelor cumulate din studiile controlate cu placebo, incidența hipoglicemiei documentate a fost crescută la pacienții tratați cu ertugliflozin 5 mg și 15 mg (5% și 4,5%), comparativ cu placebo (2,9%). La această populație de studiu, incidența hipoglicemiei severe a fost de 0,4% în fiecare grup de tratament. Când a fost utilizat ca monoterapie, incidența evenimentelor hipoglicemice în grupurile la care s-a administrat ertugliflozin a fost de 2,6% în ambele grupuri și de 0,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Când ertugliflozin a fost utilizat ca tratament adăugat la terapia cu metformin, incidența evenimentelor hipoglicemice a fost de 7,2% în grupul la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, de 7,8% în grupul la care s-a administrat ertugliflozin 15 mg și de 4,3% în grupul la care s-a administrat placebo.

În cazul utilizării de ertugliflozin în asociere cu metformin, comparativ cu utilizarea de sulfoniluree, incidența hipoglicemiei a fost mai mare în grupul de tratament cu sulfoniluree (27%), comparativ cu grupurile de tratament cu ertugliflozin (5,6% pentru ertugliflozin 5 mg și 8,2% pentru ertugliflozin 15 mg).

La pacienții cu insuficiență renală moderată care au utilizat insuline, sulfonilureice sau meglitinide ca medicație de fond, hipoglicemia documentată a fost observată la 36% dintre pacienții din grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg, la 27% dintre pacienții din grupul de tratament cu ertugliflozin 15 mg și la 36% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Cetoacidoză diabetică

În cadrul programului clinic, cetoacidoza a fost identificată la 3 din 3409 (0,1%) pacienți tratați cu ertugliflozin și la 0% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu comparator (vezi pct. 4.4).

Creatininemie crescută/Rată scăzută a filtrării glomerulare și evenimente renale asociate

Creșterile inițiale ale valorilor medii ale creatininei și scăderile valorilor medii ale RFGe la pacienții tratați cu ertugliflozin au fost în general tranzitorii pe parcursul tratamentului administrat continuu. Pacienții cu insuficiență renală moderată la momentul inițial au prezentat valori medii mai ample ale modificărilor, care nu au revenit la valoarea inițială în săptămâna 26; aceste modificări au evoluat în sens invers după întreruperea tratamentului.

În cazul pacienților tratați cu ertugliflozin, pot apărea reacții adverse renale (de exemplu, afecțiuni renale acute, insuficiență renală, insuficiență prerenală acută), în special la pacienții cu insuficiență renală moderată, incidența reacțiilor adverse renale fiind de 2,5%, 1,3% și 0,6% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo.

Infecții genitale micotice

Datele cumulate din trei studii clinice controlate cu placebo au arătat că infecțiile genitale micotice la femei (de exemplu, candidoza genitală, infecția genitală fungică, infecția vaginală, vulvita, candidoza vulvovaginală, infecția vulvovaginală micotică, vulvovaginita) au apărut la 9,1%, 12% și 3% dintre pacientele la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Întreruperea tratamentului ca urmare a infecțiilor genitale micotice s-a produs la 0,6% dintre pacientele tratate cu ertugliflozin și la 0% dintre pacientele la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Aceleași date cumulate au arătat că infecțiile genitale micotice la bărbați (mai exact balanită candidozică, balanopostită, infecție genitală, infecție genitală fungică) au apărut la 3,7%, 4,2% și 0,4% dintre pacienții de sex masculin la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Infecțiile genitale micotice s-au manifestat mai frecvent la pacienții de sex masculin necircumciși. Întreruperea tratamentului ca urmare a infecțiilor genitale micotice s-a produs la 0,2% dintre pacienții tratați cu ertugliflozin și la 0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În cazuri rare, a fost raportată fimoză și, uneori, a fost efectuată circumcizia (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Ertugliflozin nu a demonstrat toxicitate la subiecții sănătoși în cazul administrării orale a unei doze unice de până la 300 mg și a unor doze repetate de până la 100 mg pe zi, timp de 2 săptămâni. Nu au fost identificate posibile simptome și semne acute de supradozaj.

În cazul unui supradozaj, trebuie luate măsurile de susținere uzuale (de exemplu, eliminarea substanței neabsorbite din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică și instituirea unui tratament de susținere), așa cum este impus de starea clinică a pacientului. Eliminarea ertugliflozin prin hemodializă nu a fost studiată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu și glucoză (SGLT2), codul ATC: A10BK04.

Mecanism de acțiune

SGLT2 este transportorul predominant responsabil pentru reabsorbția glucozei din filtratul glomerular în circulația sanguină. Ertugliflozin este un inhibitor al SGLT2 potent, cu acțiune selectivă și reversibilă. Prin inhibarea SGLT2, ertugliflozin reduce reabsorbția renală a glucozei filtrate și scade pragul renal pentru glucoză, determinând în consecință excreția urinară a glucozei.

Efecte farmacodinamice

Excreția urinară a glucozei și volumul urinar

La subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după administrarea de ertugliflozin în doză unică și în doze repetate au fost observate creșteri dependente de doză ale cantității de glucoză excretată în urină. Modelul doză-răspuns indică faptul că ertugliflozin în doze de 5 mg și 15 mg determină excreția cvasi-maximală a glucozei urinare (UGE - *urinary glucose excretion*) în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, ceea ce reprezintă 87% și respectiv 96% din nivelul de inhibare maximă.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța administrării ertugliflozin au fost evaluate în 7 studii clinice de fază 3, multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo sau cu comparator activ, la care au participat 4863 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv un studiu efectuat la 468 pacienți cu insuficiență renală moderată. Distribuția pacienților din perspectiva caracteristicilor etnice a fost 76,8% caucazieni, 13,3% asiatici, 5% negri și 4,8% alte rase. Pacienții hispanici sau latino-americani au reprezentat 24,2% din populația inclusă în studiu. Pacienții au avut o vârstă medie de 57,8 ani (interval de la 21 ani până la 87 ani), cu 25,8% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 4,5% având vârsta ≥ 75 ani.

Ertugliflozin a fost studiat ca monoterapie și în asocieră cu metformin și/sau un inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4). De asemenea, ertugliflozin a fost studiat în asocieră cu tratamentele actuale pentru diabet, inclusiv insulina și o sulfoniluree, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care prezintă insuficiență renală moderată.

Monoterapie

Un număr total de 461 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu regim alimentar și exerciții fizice, au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, controlat cu placebo, pentru a evalua eficacitatea și siguranța ertugliflozin administrat ca monoterapie. Acești pacienți, care nu utilizau niciun tratament antihyperglicemic de fond, au fost randomizați pentru administrarea ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu controlat cu placebo cu Steglatro în monoterapie*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Valoare inițială (medie)	8,2	8,4	8,1
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-0,8	-1	0,2
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , Î 95%)	-1 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Pacienți [N (%)] cu HbA1c < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Greutate corporală (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Valoare inițială (medie)	94	90,6	94,2
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , Î 95%)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de tratament, durată, medicația antihiperglicemică anterioară, valorile inițiale ale RFGe și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

[‡] p < 0,001 comparativ cu placebo.

[§] p < 0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

Ertugliflozin ca terapie adăugată la terapia cu metformin

Un număr total de 621 pacienți cu diabet zaharat tip 2, controlat inadecvat cu metformin administrat în monoterapie (≥ 1500 mg/zi) au participat la un studiu randomizat, dublu orb, multicentric, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării ertugliflozin în asociere cu metformin. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin, administrat în continuare, ca tratament de fond (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu controlat cu placebo cu Steglatro administrat în asociere cu metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Valoare inițială (medie)	8,1	8,1	8,2
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-0,7	-0,9	-0
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Pacienți [N (%)] cu HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40) [§]	33 (15,8)
Greutate corporală (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Valoare inițială (medie)	84,9	85,3	84,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de tratament, durată, medicația antihyperglicemică anterioară (metformin în monoterapie sau metformin + un alt medicament antihyperglicemic), valorile inițiale ale RFGc (administrare continuă), stratul de randomizare în funcție de statusul menopauzei (pacienți de sex masculin, femei în pre-menopauză, femei în peri-menopauză sau la < 3 ani post-menopauză, femei la ≥ 3 ani post-menopauză) și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

[‡] p ≤ 0,001 comparativ cu placebo

[§] p < 0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

Studiu controlat cu comparator activ, de evaluare a ertugliflozin comparativ cu glimepiridă, ca tratament adăugat la terapia cu metformin

Un număr total de 1326 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat cu metformin administrat în monoterapie au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu un comparator activ și desfășurat pe parcursul unei perioade de 52 săptămâni, care a evaluat eficacitatea și siguranța ertugliflozin în asociere cu metformin. Acești pacienți aflați în tratament cu metformin ca monoterapie (≥ 1500 mg/zi), au fost randomizați pentru a li se administra ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau glimepiridă, o dată pe zi, ca terapie adăugată la terapia de fond cu metformin, administrat în continuare. Tratamentul cu glimepiridă a fost inițiat cu o doză de 1 mg/zi, mărită progresiv până la o doză maximă de 6 sau 8 mg/zi (în funcție de doza maximă aprobată în fiecare țară) sau până la doză maximă tolerată ori scăzută progresiv, în scopul de a evita sau de a aborda terapeutic corect hipoglicemia. Doza zilnică medie de glimepiridă a fost de 3 mg (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultate obținute la săptămâna 52 în cadrul unui studiu cu comparator activ, de evaluare comparativă a Steglatro și glimepiridei, ca tratament adăugat la pacienții controlați inadecvat cu metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepiridă
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Valoare inițială (medie)	7,8	7,8	7,8
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Diferența față de glimepiridă (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pacienți [N (%)] cu HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Greutate corporală (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Valoare inițială (medie)	87,9	85,6	86,8
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-3,0	-3,4	0,9
Diferența față de glimepiridă (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de tratament, durată, medicația antihyperglicemică anterioară (monoterapie sau terapie dublă), valorile inițiale ale RFGc (administrare continuă) și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul. Durata a fost considerată ca o variabilă nominală.

[‡] Non inferioritatea este afirmată în cazul în care limita superioară a intervalului de încredere bidirecțional 95% (ÎI) pentru diferența medie este mai mică de 0,3%.

[§] p < 0,001 comparativ cu glimepirida.

Studiu cu protocol factorial de evaluare a ertugliflozin și sitagliptin ca tratament adăugat la terapia cu metformin

Un număr total de 1233 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu comparator activ și desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării tratamentului cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin 100 mg, comparativ cu componentele individuale. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2, controlați inadecvat cu metformin administrat în monoterapie (≥ 1500 mg/zi), au fost randomizați în unul dintre cele cinci brațe de studiu cu tratament activ: ertugliflozin 5 mg sau 15 mg, sitagliptin 100 mg sau sitagliptin 100 mg în asociere cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg administrat o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin, administrat în continuare ca terapie de fond (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu protocol factorial cu Steglatro și sitagliptin ca tratament adăugat la terapia cu metformin, comparativ cu componentele individuale*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Steglatro 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Valoare inițială (medie)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-1	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Diferența față de Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Steglatro 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(valoarea medie cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , Î 95%)					
Pacienți [N (%)] cu HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Greutate corporală (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Valoare inițială (medie)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferența față de sitagliptin				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)
(valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , Î 95%)					

* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de tratament, valorile inițiale ale RFG și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

[‡] p < 0,001 comparativ cu grupul martor.

[§] p < 0,001 comparativ cu doza corespunzătoare de ertugliflozin sau sitagliptin (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

Ertugliflozin ca terapie adăugată la terapia cu metformin în asociere cu sitagliptin

Un număr total de 463 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu metformin (≥ 1500 mg/zi) și sitagliptin 100 mg o dată pe zi, au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța ertugliflozin. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin, administrat în continuare ca terapie de fond (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu Steglatro ca tratament adăugat la asocierea metformin cu sitagliptin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Valoare inițială (medie)	8,1	8	8
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacienți [N (%)] cu HbA1c < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Greutate corporală (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Valoare inițială (medie)	87,6	86,6	86,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-3,3	-3	-1,3
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de tratament, durată, medicația antihiperglicemică anterioară.

[‡] p < 0,001 comparativ cu placebo.

Ertugliflozin în asociere cu sitagliptin

Un număr total de 291 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat prin regim alimentar și exerciții fizice, au participat la un studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța ertugliflozin administrat în asociere cu sitagliptin. Acești pacienți, cărora nu li se administra niciun tratament antihiperglicemic de fond, au fost randomizați în grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg sau ertugliflozin 15 mg, administrat în asociere cu sitagliptin (100 mg) sau în grupul cu administrare de placebo, o dată pe zi (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu ertugliflozin și sitagliptin administrate în asociere*

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Valoare inițială (medie)	8,9	9	9
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacienți [N (%)] cu HbA1c <7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Greutate corporală (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Valoare inițială (medie)	90,8	91,3	95
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†])	-2,9	-3	-0,9
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate [†] , ÎI 95%)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N include toți pacienții care au utilizat cel puțin o doză din medicația de studiu și au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

[†] Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate pe baza unui model longitudinal care a inclus termeni pentru tratament, durată și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

[‡] p<0,001 comparativ cu placebo.

[§] p<0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

Insuficiență renală moderată

De asemenea, eficacitatea administrării ertugliflozin a fost evaluată separat în cadrul unui studiu clinic dedicat, la care au participat pacienți cu diabet zaharat cu insuficiență renală moderată (468 pacienți cu RFGe \geq 30 și <60 ml/min/1,73 m²).

Modificările valorii medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate față de valoarea inițială pentru HbA1c au fost de -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) și -0,41 (-0,56; -0,27) pentru grupurile la care s-a administrat placebo, ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg. Reducerile HbA1C în brațele de tratament cu ertugliflozin nu au fost semnificativ diferite față de brațul la care s-a administrat placebo. Analiza pre-specificată a eficacității din punct de vedere al controlului glicemic a fost modificată de utilizarea concomitentă a unui medicament antidiabetic interzis. Într-o analiză ulterioară, care a exclus subiecții care au utilizat medicația interzisă, administrarea dozelor de ertugliflozin 5 mg și 15 mg a fost asociată cu reduceri ale HbA1c de -0,14 (-0,36, 0,08) și -0,33 (-0,55, -0,11), comparativ cu placebo.

Glicemie în condiții de repaus alimentar

În trei studii clinice controlate cu placebo, ertugliflozin a determinat scăderi semnificative statistice ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. În cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg, reducerile glicemiei în condiții de repaus alimentarău fost de 1,92 și 2,44 mmol/l în cazul monoterapiei, de 1,48 și 2,12 mmol/l în cazul tratamentului în asociere cu metformin și de 1,40 și 1,74 mmol/l în cazul tratamentului adăugat la metformin și sitagliptin, comparativ cu placebo.

Administrarea de ertugliflozin în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi semnificativ mai mari ale glicemiei în condiții de repaus alimentar, comparativ cu administrarea de sitagliptin sau ertugliflozin în monoterapie sau cu placebo. Administrarea de ertugliflozin în doze de 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi incrementale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar de 0,46 până la 0,65 mmol/l, comparativ cu ertugliflozin în monoterapie sau de 1,02 până la 1,28 mmol/l, comparativ cu sitagliptin în monoterapie. Comparativ cu placebo, scăderile glicemiei în condiții de repaus alimentar în cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg sau ertugliflozin 15 mg în asociere cu sitagliptin au fost de 2,16 și 2,56 mmol/l.

Eficacitatea la pacienții cu HbA1c \geq 8% la momentul inițial

În studiul cu monoterapie efectuat în condiții de regim alimentar și exercițiu fizic la pacienți cu valori inițiale ale HbA1c cuprinse în intervalul 7-10,5%, subgrupul pacienților din studiu cu valori inițiale ale HbA1c \geq 8% a prezentat scăderi ale HbA1c de 1,11% și 1,52% în cazul administrării de ertugliflozin 5 mg sau respectiv 15 mg, comparativ cu placebo.

În studiul cu ertugliflozin administrat ca tratament adăugat la terapia cu metformin, efectuat la pacienți cu valoarea inițială a HbA1c cuprinsă în intervalul 7,0-10,5%, scăderile HbA1c comparativ cu placebo pentru subgrupul pacienților din studiu cu valoarea inițială a HbA1c \geq 9% au fost de 1,31% în cazul administrării de ertugliflozin 5 mg și de 1,43% în cazul administrării de ertugliflozin 15 mg.

În studiul care a inclus pacienți controlați inadecvat cu metformin, a căror valoare inițială a HbA1c a fost cuprinsă în intervalul 7,5-11,0%, în subgrupul pacienților din studiu cu valoare inițială a HbA1c \geq 10% administrarea de ertugliflozin 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi ale HbA1c de 2,35% și 2,66%, comparativ cu 2,10% pentru ertugliflozin 5 mg, 1,30% pentru ertugliflozin 15 mg, și 1,82% pentru sitagliptin, toate administrate în monoterapie.

Glicemie post-prandială

În studiul cu monoterapie, administrarea dozelor de ertugliflozin 5 mg și 15 mg a determinat scăderi semnificative statistice ale valorilor glicemiei postprandiale la 2 ore, de 3,83 și 3,74 mmol/l, comparativ cu placebo.

Tensiune arterială

În trei studii clinice controlate cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, ertugliflozin a redus tensiunea arterială sistolică (TAS). În cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg și 15 mg, reducerile TAS semnificative statistice, comparativ cu placebo, au variat de la 2,9 mmHg până la 3,7 mmHg și respectiv de la 1,7 mmHg până la 4,5 mmHg.

Într-un studiu controlat activ, cu durata de 52 săptămâni, comparativ cu glimepiridă, scăderea TAS față de valoarea inițială a fost de 2,2 mmHg și de 3,8 mmHg pentru ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg, în timp ce subiecții tratați cu glimepiridă au avut o creștere a TAS față de momentul inițial de 1 mmHg.

Analize de subgrup

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu ertugliflozin, au fost observate scăderi semnificative clinice ale valorilor HbA1c în subgrupurile definite pe baza vârstei, sexului, rasei, etnicității, regiunii geografice, valorii inițiale a IMC, valorilor inițiale ale HbA1c și duratei de evoluție a diabetului zaharat de tip 2.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ertugliflozin la unul sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Introducere generală

Farmacocinetica ertugliflozin este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Valorile medii ale ASC și C_{max} plasmatică la starea de echilibru au fost de 398 ng oră/ml și respectiv 81 ng/ml în cazul administrării tratamentului cu ertugliflozin 5 mg o dată pe zi și 1193 ng oră/ml și respectiv 268 ng/ml în cazul administrării tratamentului cu ertugliflozin 15 mg o dată pe zi. Starea de echilibru este atinsă după 4 până la 6 zile de administrare a ertugliflozin o dată pe zi. Ertugliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp și se acumulează la nivel plasmatic în proporție de 10%-40% după administrarea de doze repetate.

Absorbție

După administrarea orală a unor doze unice de ertugliflozin 5 mg și 15 mg, concentrațiile plasmatice maxime (T_{max} median) ale ertugliflozin apar la 1 oră după administrarea în condiții de repaus alimentar. C_{max} plasmatică și ASC ale ertugliflozin cresc într-o manieră proporțională cu doza după administrarea unor doze unice, de la 0,5 mg până la 300 mg, și după administrarea unor doze repetate, de la 1 mg până la 100 mg. Biodisponibilitatea orală absolută a ertugliflozin după administrarea unei doze de 15 mg este de aproximativ 100%.

Administrarea ertugliflozin cu o masă hiperlipidică și hipercalorică reduce C_{max} a ertugliflozin cu 29% și prelungeste T_{max} cu o oră, însă nu modifică ASC comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra farmacocineticii ertugliflozin nu este considerat relevant clinic, iar ertugliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente. În studiile clinice de fază 3, Steglatro a fost administrat indiferent de orarul meselor.

Ertugliflozin este un substrat al transportorilor glicoproteina-P (gp-P) și proteina asociată rezistenței la cancerul mamar (BCRP - *breast cancer resistance protein*).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru al ertugliflozin după administrarea intravenoasă a unei doze este de 86 l. Ertugliflozin se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 93,6%, independent de concentrațiile sale plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată în mod semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Pentru ertugliflozin, raportul dintre concentrația sanguină și concentrația plasmatică este de 0,66.

In vitro, ertugliflozin nu este un substrat al transportorilor organici anionici (OAT1, OAT3), al transportorilor de cationi organici (OCT1, OCT2) sau al polipeptidelor organice transportoare de anioni (OATP1B1, OATP1B3)

Metabolizare

Metabolizarea este mecanismul principal de eliminare al ertugliflozin. Calea metabolică principală a ertugliflozin este O-glucuroconjugarea mediată de UGT1A9 și UGT2B7, din care rezultă doi compuși glucuroconjugați, farmacologic inactivi la concentrații relevante clinic. Metabolizarea mediată de CYP (oxidativă) a ertugliflozin este minimă (12%).

Eliminare

Valoarea medie a clearance-ului plasmatic sistemic după administrarea intravenoasă a unei doze de 100 μg a fost de 11 l/oră. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu funcție renală normală, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimată la 17 ore, pe baza analizei farmacocinetice populacionale. După administrarea unei soluții orale de ertugliflozin marcat cu ^{14}C la subiecți sănătoși, radioactivitatea asociată cu medicamentul a fost eliminată în proporție de aproximativ 41% în materiile fecale și în proporție de aproximativ 50% în urină. Doar 1,5% din doza administrată a fost excretată ca ertugliflozin nemodificat în urină și 34% din doza administrată a fost excretată ca ertugliflozin nemodificat în materiile fecale, fapt determinat probabil de excreția biliară a metaboliților glucuroconjugați și de hidroliza ulterioară la compusul precursor.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu de farmacologie clinică de fază 1, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clasificare stabilită pe baza RFG_e), după administrarea unei doze unice de ertugliflozin 15 mg, ASC pentru ertugliflozin a crescut în medie de ≤ 1,7 ori, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Aceste creșteri ale ASC pentru ertugliflozin nu sunt considerate relevante clinic. Nu au existat diferențe semnificative clinic între grupurile cu funcție renală diferită, din perspectiva valorilor C_{max} ale ertugliflozin. Excreția de glucoză în urină în decurs de 24 ore a scăzut o dată cu creșterea severității insuficienței renale (vezi pct. 4.4). Legarea ertugliflozin de proteinele plasmatică nu a fost influențată la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică moderată (stabilită pe baza clasificării Child-Pugh) nu a determinat creșterea expunerii la ertugliflozin. ASC pentru ertugliflozin a scăzut cu aproximativ 13%, iar C_{max} a scăzut cu aproximativ 21%, comparativ cu subiecții care prezintă funcție hepatică normală. Această scădere a expunerii la ertugliflozin nu este considerată semnificativă clinic. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică de clasă C Child-Pugh (severă). Legarea ertugliflozin de proteinele plasmatică nu a fost influențată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii cu ertugliflozin la copiii și adolescenții.

Efectele vârstei, greutatei corporale, sexului și rasei

Din perspectiva unei analize farmacocinetice populaționale, vârsta, greutatea corporală, sexul și rasa nu exercită un efect relevant clinic asupra farmacocineticii ertugliflozin.

Interacțiuni cu alte medicamente

Evaluarea *in vitro* a ertugliflozin

În studiile efectuate *in vitro*, ertugliflozin și metaboliții săi glucuronoconjugați nu au inhibat sau inactivat izoformele CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 sau 3A4 și nu au indus izoformele CYP 1A2, 2B6 sau 3A4. Ertugliflozin și metaboliții săi glucuronoconjugați nu au inhibat *in vitro* activitatea izoformelor UGT 1A6, 1A9 sau 2B7. *In vitro*, ertugliflozin a fost un inhibitor slab al izoformelor UGT 1A1 și 1A4, la concentrații mai mari, care nu sunt relevante clinic. Metaboliții glucuronoconjugați ai ertugliflozin nu au avut efect asupra acestor izoforme. În general, este puțin probabil ca ertugliflozin să influențeze farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent care sunt eliminate prin acțiunea acestor enzime.

In vitro, la concentrații relevante clinic, ertugliflozin sau metaboliții săi glucuronoconjugați nu inhibă semnificativ transportorii P-gp, OCT2, OAT1 sau OAT3 sau polipeptidele transportatoare OATP1B1, OATP1B3. În general, este puțin probabil ca ertugliflozin să influențeze farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent și care constituie substraturi ale acestor transportatori.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Toxicitate generală

Studiile de toxicitate cu doze repetate administrate pe cale orală au fost efectuate la șoareci, șobolani și câini pe parcursul unei durate de până la 13, 26 și respectiv 39 săptămâni. Semnele de toxicitate considerate adverse au fost observate, în general, la expuneri mai mari sau egale cu o expunere de 77 ori mai mare față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică (ASC) pentru doza maximă recomandată la om (DMRO), de 15 mg/zi. În cea mai mare parte, toxicitatea a fost concordantă cu farmacologia corelată cu glicozuria și a inclus scăderea greutatei corporale și a

țesutului adipos, creșterea consumului alimentar, diareea, deshidratarea, scăderea glicemiei și creșterea valorilor altor parametri serici care reflectă creșterea metabolismului proteinelor, gluconeogeneza și dezechilibrele electrolitice și modificări urinare cum sunt poliuria, glicozuria și calciuria. Modificările microscopice asociate cu glicozuria și/sau calciuria, observate numai la rozătoare, au inclus dilatarea tubulilor renali, hipertrofia zonei glomerulare a glandelor suprarenale (la șobolani) și hipertrofia țesutului osos trabecular (la șobolani). Cu excepția emezei, nu au fost observate reacții adverse toxice la câini, la o expunere mai mare de 379 ori față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică (ASC) pentru DMRO de 15 mg/zi.

Carcinogeneză

În cadrul studiului de carcinogenitate efectuat la șoareci timp de 2 ani, ertugliflozin a fost administrat prin gavaj oral în doze de 5 mg, 15 mg și 40 mg/kg pe zi. Nu au fost depistate leziuni neoplazice asociate cu administrarea ertugliflozin în doze de până la 40 mg/kg/zi (o expunere de aproximativ 41 ori mai mare față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC). În studiul de carcinogenitate desfășurat timp de 2 ani la șobolani, ertugliflozin a fost administrat prin gavaj oral în doze de 1,5 mg, 5 mg și 15 mg/kg pe zi. Leziunile neoplazice asociate cu ertugliflozin au inclus o incidență crescută a feocromocitomului medulosuprarenal benign la șobolanii masculi, în cazul administrării unor doze de 15 mg/kg pe zi. Acest rezultat a fost atribuit malabsorbției glucidelor, care a determinat modificarea homeostaziei calciului și nu a fost considerată relevantă pentru riscul la om. Valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse (NOEL) de tip neoplazic a fost de 5 mg/kg pe zi (de aproximativ 16 ori mai mare față de expunerea la fracția nefixată pe proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg/zi).

Mutageneză

Ertugliflozin nu a fost mutagen sau clastogen în prezența sau în absența activării metabolice a mutației microbiene inverse, a testelor citogenetice *in vitro* (limfocite umane) și a testelor *in vivo* pe micronuclei la șobolan.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiul privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară efectuat la șobolani, ertugliflozin a fost administrat în doze de 5 mg, 25 mg și 250 mg/kg pe zi la șobolani masculi și femele. Nu au fost observate efecte asupra fertilității la administrarea unor doze de 250 mg/kg pe zi (expunere de aproximativ 386 ori mai mare față de expunerea la om la fracția nelegată de proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg pe zi, calculată pe baza comparațiilor ASC). Ertugliflozin nu a influențat negativ rezultatele procesului de dezvoltare la șobolani și iepuri, în condiții de expunere maternă de 239 și respectiv de 1069 ori mai mare față de expunerea la om la doza maximă clinică de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC. În cazul administrării unei doze toxice materne la șobolani (250 mg/kg și zi), s-a observat o viabilitate mai scăzută a fătului și o incidență mai mare de malformații viscerale, în condiții de expunere maternă la o doză de 510 ori mai mare față de doza maximă clinică de 15 mg pe zi.

În studiul privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate diminuarea creșterii și dezvoltării postnatale la șobolanii la care au fost administrate doze de ertugliflozin de ≥ 100 mg/kg pe zi, din ziua 6 de gestație până în ziua 21 de lactație (expunere estimată mai mare de 239 ori față de expunerea la doza maximă clinică la om, de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC). Maturizarea sexuală a fost întârziată la ambele sexe în cazul administrării unei doze de 250 mg/kg și zi (estimată de 620 ori mai mare față de DMRO de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC).

În cazul administrării ertugliflozin la șobolani tineri din ziua postnatală 21 până la ziua postnatală 90, au fost observate o perioadă de dezvoltare renală corespunzătoare sfârșitului trimestrului doi și trimestrului trei al sarcinii la om, creșterea greutatei rinichilor, dilatarea pelvisului renal și a tubulilor renali, iar mineralizarea tubulilor renali la o expunere de 13 ori mai mare față de doza clinică maximă de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC. Efectele asupra osului (lungimea scăzută a femurului, creșterea țesutului osos trabecular din femur), precum și efectele pubertății întârziate au fost observate la o expunere de 817 ori mai mare față de DMRO de 15 mg pe zi, calculată pe baza ASC. Efectele asupra rinichilor și osului nu s-au inversat complet după perioada de recuperare de 1 lună.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)

Lactoză monohidrat

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910/6 (E464)

Lactoză monohidrat

Macrogol 3350 (E1521)

Triacetină (E1518)

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al-PVC-PA/Al.

Cutii cu 14, 28, 30, 84, 90 și 98 comprimate filmate în blistere neperforate.

Cutii cu 30x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Steglatro 5 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU STEGLATRO 5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Steglatro 5 mg comprimate filmate
ertugliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ertugliflozin 5 mg (sub formă de ertugliflozin acid l-piroglutamic).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
30x1 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Steglatro 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU STEGLATRO 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Steglatro 5 mg comprimate filmate
ertugliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU STEGLATRO 15 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Steglatro 15 mg comprimate filmate
ertugliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ertugliflozin 15 mg (sub formă de ertugliflozin acid l-piroglutamic).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
30x1 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Steglatro 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU STEGLATRO 15 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Steglatro 15 mg comprimate filmate
ertugliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Steglatro 5 mg comprimate filmate **Steglatro 15 mg comprimate filmate** ertugliflozin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Steglatro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Steglatro
3. Cum să luați Steglatro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Steglatro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Steglatro și pentru ce se utilizează

Ce este Steglatro

Steglatro conține substanța activă ertugliflozin.

Steglatro face parte dintr-o clasă de medicamente denumită inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu și glucoză (SGLT2).

Pentru ce se utilizează Steglatro

- Steglatro este un medicament care scade valorile glicemiei la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu diabet zaharat de tip 2.
- Steglatro poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente care scad glicemia.
- Trebuie să continuați să urmați regimul alimentar și programul de exerciții fizice pe parcursul tratamentului cu Steglatro.

Cum acționează Steglatro

Ertugliflozin acționează prin blocarea proteinei SGLT2 la nivelul rinichilor dumneavoastră. Aceasta determină eliminarea glucozei în urină.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o boală în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, sau insulina pe care organismul dumneavoastră o produce nu acționează la fel de bine pe cât ar trebui. Totodată, organismul dumneavoastră poate produce prea mult zahăr. Când se întâmplă acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sângele dumneavoastră. Aceasta poate duce la apariția unor

probleme medicale grave, cum sunt boală de inimă, boală de rinichi, pierdere a vederii și circulație a sângelui deficitară.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Steglatro

Nu luați Steglatro:

- dacă sunteți alergic la ertugliflozin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte și pe parcursul tratamentului cu Steglatro dacă dumneavoastră:

- aveți probleme cu rinichii
- aveți sau ați avut infecții fungice la nivelul vaginului sau penisului.
- ați avut vreodată o boală cardiacă gravă sau dacă ați avut un accident vascular cerebral.
- aveți diabet zaharat de tip 1. Steglatro nu trebuie utilizat pentru a trata această afecțiune.
- luați alte medicamente pentru diabet; este mai probabil să apară hipoglicemia dacă luați anumite medicamente.
- prezentați risc de deshidratare (de exemplu, dacă luați medicamente care măresc producerea de urină [diuretice] sau care scad tensiunea arterială sau dacă aveți peste 65 ani). Întrebați despre modalitățile de a preveni deshidratarea.
- prezentați pierdere rapidă în greutate, greață sau vărsături, dureri de stomac, sete excesivă, respirații rapide și intense, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuite, un miros dulce al respirației, gust dulceag sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital. Este posibil ca aceste simptome să fie semne de „cetoacidoză diabetică” – o problemă pe care o dobândeți o dată cu diabetul zaharat, care apare ca urmare a valorilor crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge, observate la teste. Este posibil ca riscul de apariție a cetoacidozei diabetice să fie crescut în condițiile unui repaus alimentar (post) prelungit, al consumului excesiv de alcool, al deshidratării, al scăderilor bruște ale dozei de insulină sau unei nevoi ridicate de insulină ca urmare a unei intervenții chirurgicale majore sau unei boli grave.
- ați avut o amputație la nivelul membrelor inferioare.

Este important să vă verificați periodic picioarele și să respectați cu strictețe orice alt sfat privind îngrijirea picioarelor și hidratarea corespunzătoare oferit de profesionistul din domeniul sănătății. Trebuie să vă anunțați imediat medicul dacă observați orice tip de leziuni sau modificări de culoare, sau dacă aveți sensibilitate sau durere la nivelul picioarelor. Unele studii indică faptul că administrarea ertugliflozin e posibil să fi contribuit la creșterea numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul degetului mare).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune viața în pericol, denumită fascie necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Atunci când acest medicament este utilizat în asociere cu insulină sau medicamente care cresc eliberarea de insulină din pancreas, este posibil să se producă scăderea glicemiei (hipoglicemie). Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de insulină sau a altui medicament pe care vi-l administrați.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Glucoza din urină

Ca urmare a mecanismului de acțiune al acestui medicament, rezultatul testului de urină pentru zahăr (glucoză) va fi pozitiv pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să ia acest medicament. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Steglatro împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente care cresc producerea de urină (diuretice).
- dacă luați alte medicamente care determină scăderea valorilor glucozei din sânge (glicemiei), cum sunt insulina sau medicamentele care cresc eliberarea insulinei din pancreas.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Steglatro poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Dacă sunteți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă menține glicemia sub control pe parcursul sarcinii. Nu utilizați Steglatro dacă sunteți gravidă.

Nu se cunoaște dacă Steglatro trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul dacă luați Steglatro. Nu utilizați Steglatro dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este posibil ca administrarea acestui medicament în asociere cu insulină sau medicamente care cresc eliberarea de insulină din pancreas să determine o scădere prea mare a valorilor glicemiei (hipoglicemie), care poate duce la apariția unor simptome cum sunt tremuratul, transpirațiile și modificarea vederii și vă pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă vă simțiți amețit în timp ce luați Steglatro.

Steglatro conține lactoză

Steglatro conține lactoză (zahărul din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Steglatro

Luați întotdeauna acest medicament așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

- Doza de Steglatro utilizată pentru inițierea tratamentului este un comprimat de 5 mg în fiecare zi. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să măriți doza la 15 mg.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită. Nu modificați doza decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să procedați astfel.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg; dacă aveți dificultăți la înghițire, comprimatul poate fi rupt sau zdrobit.
- Luați un comprimat în fiecare dimineață. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră; acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să-l luați.
- Puteți să luați comprimatul cu sau fără alimente.
- Trebuie să continuați să urmați regimul alimentar și programul de exerciții fizice pe parcursul tratamentului cu Steglatro.

Dacă luați mai mult Steglatro decât trebuie

Dacă luați prea mult Steglatro, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist.

Dacă uitați să luați Steglatro

Dacă uitați să luați o doză, luați doza respectivă imediat ce vă aduceți aminte. Cu toate acestea, dacă se apropie ora pentru administrarea dozei următoare, treceți peste doza uitată și reveniți la orarul obișnuit de administrare.

Nu luați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Steglatro

Nu opriți administrarea acestui medicament fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea medicamentului, este posibil să vă crească glicemia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Cetoacidoza diabetică (rară, poate apărea la mai puțin de 1 din 1000 persoane)

Acestea sunt semne de cetoacidoză diabetică (vezi și pct. „Atenționări și precauții”):

- valori crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge
- scădere rapidă în greutate
- greață sau vărsături
- durere de stomac
- sete excesivă
- respirații rapide și intense
- stare de confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuite
- miros dulce al respirației, gust dulceag sau metalic în gură sau miros diferit al urinei sau transpirației

Cetoacidoza poate apărea indiferent de valoarea glicemiei. Medicul dumneavoastră este în măsură să dispună întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Steglatro.

Fasceită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier (cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile)

O infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus (vezi pct. „Atenționări și precauții” pentru simptome).

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital cât mai repede posibil.

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă observați următoarele reacții adverse:

Deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de apă din organism; frecventă, poate apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

Simptomele de deshidratare includ:

- gură uscată
- stare de amețală, senzație de leșin sau slăbiciune, în special când stați în picioare
- leșin

Aveți o tendință mai mare de a vă deshidrata dacă:

- aveți probleme cu rinichii
- luați medicamente care cresc producerea de urină (diuretice) sau care scad tensiunea arterială
- aveți 65 ani sau mai mult

Valori scăzute ale glicemiei (hipoglicemie; frecventă)

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați glicemia scăzută și ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre simptomele sau semnele de mai jos. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de insulină sau a altui medicament pentru diabet.

Semnele și simptomele de hipoglicemie pot include:

- durere de cap
- somnolență
- iritabilitate
- senzație de foame
- amețeli
- stare de confuzie
- transpirații
- stare de nervozitate
- stare de slăbiciune
- bătăi rapide ale inimii

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

Alte reacții adverse la administrarea Steglatro:

Foarte frecvente

- infecție fungică la nivelul vaginului (candidoză)

Frecvente

- infecții fungice la nivelul penisului
- modificări ale urinării, inclusiv nevoia urgentă de a urina mai des, în cantități mai mari sau în cursul nopții
- senzație de sete
- mâncărime la nivelul vaginului
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității de uree din sânge
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității totale de colesterol „rău” (denumit LDL-colesterol – un tip de grăsime prezentă în sânge)
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității unui pigment din celulele roșii din sânge (denumit hemoglobină)

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane)

- este posibil ca testele de sânge să arate modificări legate de funcția rinichilor (cum este „creatinina”)
- durere la urinare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Steglatro

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de desigilare (deschidere).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Steglatro

- Substanța activă este ertugliflozin.
 - Fiecare comprimat filmat de Steglatro 5 mg conține ertugliflozin 5 mg (sub formă de ertugliflozin acid l-piroglutamic).
 - Fiecare comprimat filmat de Steglatro 15 mg conține ertugliflozin 15 mg (sub formă de ertugliflozin acid l-piroglutamic).
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460), lactoză monohidrat (vezi pct. 2), amidonglicolat de sodiu (tip A), stearat de magneziu (E470b)
 - Filmul comprimatului: hipromeloză (2910/6) (E464), lactoză monohidrat (vezi pct. 2), macrogol 3350 (E1521), triacetină (E1518), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Steglatro și conținutul ambalajului

- Steglatro 5 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate de culoare roz, cu dimensiunea de 6,4 x 6,6 mm și formă triunghiulară, marcate cu „701” pe o față și netede pe cealaltă față.
- Steglatro 15 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate de culoare roșie, cu dimensiunea de 9 x 9,4 mm și formă triunghiulară, marcate cu „702” pe o față și netede pe cealaltă față.

Steglatro este disponibil în blistere din Al-PVC-PA/Al. Ambalajele conțin 14, 28, 30, 84, 90 și 98 comprimate filmate în blistere neperforate și 30x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

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

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

Portugal

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

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

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.