

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Steglatro 5 mg filmsko obložene tablete
Steglatro 15 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Steglatro 5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-piroglutaminsko kislino, kar ustreza 5 mg ertugliflozina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 28 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Steglatro 15 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-piroglutaminsko kislino, kar ustreza 15 mg ertugliflozina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 85 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Steglatro 5 mg filmsko obložene tablete

rožnate, trikotne, filmsko obložene tablete, velikosti 6,4 x 6,6 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "701" in brez oznake na drugi strani

Steglatro 15 mg filmsko obložene tablete

rdeče, trikotne, filmsko obložene tablete, velikosti 9,0 x 9,4 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "702" in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Steglatro je indicirano za zdravljenje odraslih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti:

- kot samostojno zdravljenje, kadar uporaba metformina zaradi intolerance ali kontraindikacij ni primerna.
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

Za rezultate študij glede kombiniranih zdravljenj, učinkov na urejenost glikemije, srčno-žilnih dogodkov in preučevanih populacij glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek ertugliflozina je 5 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki prenašajo ertugliflozin v odmerku 5 mg enkrat na dan, se odmerek lahko poveča na 15 mg enkrat na dan, če je potrebno dodatno urejanje glikemije.

Če se ertugliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, bo morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga, da bi se zmanjšalo tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih s hipovolemijo je priporočljivo to stanje odpraviti pred uvedbo ertugliflozina (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov zdravila Steglatro na isti dan.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pred uvedbo zdravila Steglatro je priporočljivo oceniti delovanje ledvic in te kontrole pozneje redno ponavljati (glejte poglavje 4.4).

Uvedba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (eGFR - estimated glomerular filtration rate) manj kot 45 ml/min/1,73 m² ali kreatininski očistek (CrCl) manj kot 45 ml/min (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² je treba zdravilo Steglatro uvesti v odmerku 5 mg in odmerek nato povečevati do 15 mg, kot je potrebno za ureditev glikemije.

Učinkovitost ertugliflozina za znižanje glikemije je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je verjetno ni. Zato je treba v primeru, če je potrebno nadaljnje urejanje glikemije, razmisliti o dodatku drugih antihiperглиkemičnih učinkovin (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Steglatro je treba ukiniti, kadar je eGFR neprestano manj kot 30 ml/min/1,73 m² ali CrCl neprestano manj kot 30 ml/min.

Zdravilo Steglatro se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, končno odpovedjo ledvic (ESRD - end-stage renal disease) ali bolnikih na dializi, saj ni kliničnih podatkov, ki bi podpirali učinkovitost pri teh bolnikih.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ertugliflozina ni potrebna. Ertugliflozina niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter in njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Starejše osebe

Prilagoditev odmerka ertugliflozina glede na starost ni potrebna. Upoštevati je treba delovanje ledvic in tveganje za hipovolemijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ertugliflozina pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Steglatro je treba jemati peroralno enkrat na dan zjutraj, s hrano ali brez nje. V primeru težav pri požiranju se tableto lahko prelomi ali zdrobi, saj gre za farmacevtsko obliko s takojšnjim sproščanjem.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Steglatro se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, saj lahko pri teh bolnikih poveča tveganje za diabetično ketoacidozo (DKA).

Hipotenzija/hipovolemija

Ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo, kar lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna. Po uvedbi zdravila Steglatro se zato lahko pojavi simptomatska hipotenzija (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl manj kot 60 ml/min), starejših bolnikih (≥ 65 let), bolnikih, ki uporabljajo diuretike, ali bolnikih s hipotenzijo v anamnezi, ki uporabljajo antihipertenzive. Pred uvedbo zdravila Steglatro je treba oceniti volumsko stanje (volemijo) in ga korigirati, če je potrebno. Po uvedbi zdravljenja spremljajte znake in simptome.

Zaradi svojega mehanizma delovanja ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo in zviša kreatinin v serumu ter zmanjša eGFR. Zvišanje kreatinina v serumu in zmanjšanje eGFR sta bila večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.8).

V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine (npr. boleznih prebavil), se pri bolnikih, ki prejemajo ertugliflozin, priporoča skrbno spremljanje volumskega stanja (npr. s fizikalnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom) in elektrolitov. Dokler izguba tekočine ni odpravljena, pride v poštev začasna prekinitve zdravljenja z ertugliflozinom.

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v času trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2 - sodium glucose co-transporter-2), vključno z ertugliflozinom, poročali o redkih primerih DKA, vključno z življenjsko nevarnimi in smrtnimi primeri. V številnih primerih je bila klinična slika tega stanja neznačilna, z le zmerno zvišano koncentracijo glukoze v krvi, in sicer pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je verjetnost za pojav DKA večja pri uporabi večjih odmerkov ertugliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težave z dihanjem, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati tveganje za DKA. Ob pojavu teh simptomov je treba pri bolnikih takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih s sumom na DKA ali z diagnosticirano DKA je treba zdravljenje z ertugliflozinom takoj ukiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z ertugliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo ertugliflozina je treba glede na bolnikovo anamnezo upoštevati dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z nizko funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali odrasli z latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo (LADA - latent autoimmune diabetes in adults) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo do omejenega vnosa hrane ali hude dehidracije, bolniki z zmanjšanim odmerkom insulina in bolniki s povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je pri uporabi zaviralcev SGLT2 potrebna previdnost.

Pri bolnikih, pri katerih se je predhodno med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, ponovno zdravljenje z zaviralcem SGLT2 ni priporočljivo, razen če je ugotovljen in odpravljen drug jasn sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost ertugliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili dokazani in se ga ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj nakazujejo pogost pojav DKA, če se bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 zdravi z zaviralci SGLT2.

Amputacije na spodnjih okončinah

Dolgoročna študija srčno-žilnih izidov VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular) je bila študija, izvedena pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo. V tej študiji je bila pojavnost netravnatskih amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov) v skupini s 5 mg ertugliflozina 2 % (0,57 oseb z dogodkom na 100 bolnik-let), v skupini s 15 mg ertugliflozina 2,1 % (0,60 oseb z dogodkom na 100 bolnik-let) in v skupini s placebom 1,6 % (0,47 oseb z dogodkom na 100 bolnik-let). Delež primerov amputacij na spodnjih okončinah na 100 bolnik-let je bil v skupini s 5 mg ertugliflozina 0,75, v skupini s 15 mg ertugliflozina 0,96 in v skupini s placebom 0,74. Povečanje števila primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov) so opazili v dolgoročnih kliničnih študijah z zaviralci SGLT2 pri sladkorni bolezni tipa 2. Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba svetovati o redni preventivni negi stopal.

Okvara ledvic

Učinkovitost ertugliflozina pri urejanju glikemije je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa glikemične učinkovitosti verjetno ni (glejte poglavje 4.2).

Zdravila Steglatro se ne sme uvesti pri bolnikih z eGFR pod 45 ml/min/1,73 m² ali CrCl pod 45 ml/min. Če je eGFR neprestano manjša od 30 ml/min/1,73 m² ali CrCl neprestano manj kot 30 ml/min, je treba zdravilo Steglatro ukiniti zaradi zmanjšane učinkovitosti.

Delovanje ledvic je priporočljivo spremljati:

- pred uvedbo ertugliflozina in periodično med zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).
- pogosteje pri bolnikih z eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl pod 60 ml/min.

Hipoglikemija med sočasno uporabo z insulinom in insulinskimi sekretagogi

Ertugliflozin lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, če se uporablja v kombinaciji z insulinom in/ali insulinskim sekretagogom, za katera je znano, da povzročata hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8). Da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo, bo pri uporabi v kombinaciji z ertugliflozinom morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Glivične okužbe spolovil

Ertugliflozin poveča tveganje za glivične okužbe spolovil. V preskušanih z zaviralci SGLT2 je pri bolnikih z glivičnimi okužbami spolovil v anamnezi in pri neobrezanih moških obstajala večja verjetnost za razvoj glivičnih okužb spolovil (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba ustrezno spremljati in zdraviti.

Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanim tveganjem za okužbe sečil (glejte poglavje 4.8). V primeru zdravljenja pielonefritisa ali urosepse je treba razmisliti o začasni ukinitvi ertugliflozina.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Steglatro ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Starejši bolniki

Starejši bolniki imajo lahko povečano tveganje za hipovolemijo in okvaro ledvic. Pri bolnikih, starih 65 let ali več, zdravljenih z ertugliflozinom, je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, večja kot pri mlajših bolnikih. V dolgoročni študiji srčno-žilnih izidov VERTIS CV sta bili varnost in učinkovitost pri bolnikih, starih 65 let ali več, podobni kot pri bolnikih mlajših od 65 let (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Srčno popuščanje

Izkušenj iz kliničnih študij z ertugliflozinom v razredu IV po NYHA (NYHA - New York Heart Association) ni.

Laboratorijske preiskave urina

Zaradi mehanizma delovanja bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Steglatro, pozitivni. Za spremljanje urejenosti glikemije je treba uporabiti alternativne metode.

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo 1,5-AG ni priporočljivo, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem 1,5-AG ni mogoče zanesljivo oceniti urejenosti glikemije. Za spremljanje urejenosti glikemije je treba uporabiti alternativne metode.

Laktoza

Zdravilo Steglatro vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Ertugliflozin lahko doprinese k diuretičnemu učinku diuretikov in lahko poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Insulin in insulinski sekretagogi

Insulin in insulinski sekretagogi, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Ertugliflozin lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, če se uporablja v kombinaciji z insulinom in/ali insulinskim sekretagogom. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo bo zato v kombinaciji z ertugliflozinom morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko ertugliflozina

Glavni mehanizem očistka ertugliflozina je presnova z UGT1A9 in UGT2B7.

Študije medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri zdravih osebah z uporabo enkratnega odmerka, kažejo, da sitagliptin, metformin, glimepirid ali simvastatin ne spremenijo farmakokinetike ertugliflozina.

Uporaba večkratnih odmerkov rifampicina (induktorja uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze [UGT] in citokroma P450 [CYP]) zmanjša površino pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) ertugliflozina za 39 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za 15 %. To zmanjšanje izpostavljenosti ne velja za klinično pomembno, zato se prilagoditev odmerka ne priporoča. Pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati klinično pomembnega učinka.

Vpliva zaviralcev UGT na farmakokinetiko ertugliflozina v kliničnih študijah niso preučevali, vendar se ne smatra, da bi bilo kakršno koli morebitno zvišanje izpostavljenosti ertugliflozinu zaradi zaviranja UGT klinično pomembno.

Vpliv ertugliflozina na farmakokinetiko drugih zdravil

Študije medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri zdravih prostovoljcih, kažejo, da ertugliflozin ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko sitagliptina, metformina ali glimepirida.

Sočasna uporaba simvastatina in ertugliflozina je povzročila povečanje AUC simvastatina za 24 % in njegove C_{max} za 19 % ter povečanje AUC simvastatina v obliki kisline za 30 % in njegove C_{max} za 16 %. Mehanizem majhnega povečanja simvastatina in simvastatina v obliki kisline ni znan in ga ne povzroča zaviranje organskih anionskih prenašalnih polipeptidov (OATP - organic anion transporting polypeptide) s strani ertugliflozina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ertugliflozina pri nosečnicah je malo. Na podlagi rezultatov študij na živalih lahko ertugliflozin vpliva na razvoj in dozorevanje ledvic (glejte poglavje 5.3). Zdravila Steglatro se zato med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Glede prisotnosti ertugliflozina v materinem mleku, njegovih učinkih na dojenega otroka ali njegovih učinkih na nastajanje mleka ni podatkov. Ertugliflozin je prisoten v mleku doječih podgan in je povzročal učinke pri mladičih doječih podgan. Pri mladih podganah so opazili farmakološko posredovane učinke (glejte poglavje 5.3). Ker pri človeku dozorevanje ledvic poteka *in utero* ter v prvih 2 letih življenja, ko lahko pride do izpostavljenosti zaradi dojenja, tveganja za novorojence/otroke ne moremo izključiti. Zdravila Steglatro se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva ertugliflozina na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ertugliflozin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se zdravilo Steglatro uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo in na povečano tveganje za neželene učinke, povezane s hipovolemijo, kot je posturalna omotica (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost in prenašanje ertugliflozina so preučili v 7 s placebom ali učinkovino nadzorovanih študijah pri skupno 3409 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli 5 mg ali 15 mg ertugliflozina. Poleg tega so varnost in prenašanje ertugliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo preučili v študiji VERTIS CV (glejte poglavje 5.1). Ta je zajela skupno 5493 bolnikov, ki so prejeli 5 mg ali 15 mg ertugliflozina; izpostavljenost je povprečno trajala 2,9 leta.

Združena s placebom nadzorovana preskušanja za oceno 5 mg in 15 mg zdravila Steglatro
Prvotno oceno varnosti so izvedli v treh združenih 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih. Ertugliflozin so v enem preskušanju uporabili kot samostojno zdravljenje, v dveh preskušanjih pa kot dodatno zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Ti podatki odražajo izpostavljenost 1029 bolnikov ertugliflozinu s povprečnim trajanjem izpostavljenosti približno 25 tednov. Bolniki so prejeli 5 mg ertugliflozina (n = 519), 15 mg ertugliflozina (n = 510) ali placebo (n = 515) enkrat na dan.

Najpogosteje poročani neželeni učinki skozi celoten klinični program so bile okužbe sečil, vulvovaginalne glivične okužbe in druge glivične okužbe ženskih spolovil. Resna DKA se je pojavila redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu, znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom in učinkovino, in v času trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe sečil [†] vulvovaginalne glivične okužbe in druge glivične okužbe ženskih spolovil ^{*,†}
pogosti	kandidozni balanitis in druge glivične okužbe moških spolovil ^{*,†}
neznana pogostnost	nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) [*]
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	hipoglikemija ^{*,†}
redki	DKA ^{*,†}
Žilne bolezni	
pogosti	hipovolemija ^{*,†}
Bolezni sečil	
pogosti	povečano uriniranje‡
občasni	disurija, zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije [†]
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	vulvovaginalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	žeja [§]
Preiskave	
pogosti	spremenjeni lipidi v serumu [¶] , zvišanje hemoglobina ^{**} , zvišanje BUN ^{¶¶}

* Glejte poglavje 4.4.

† Za dodatne informacije glejte podpoglavja spodaj.

‡ Vključuje polakisurijo, nujno potrebo po uriniranju, poliurijo, večje izločanje urina in nikturijo.

§ Vključuje žejo in polidipsijo.

¶ Povprečne spremembe v odstotkih od izhodišča za 5 mg in 15 mg ertugliflozina v primerjavi s placebom so znašale: za holesterol v lipoproteinih nizke gostote (LDL-C) 5,8 % oz. 8,4 % za ertugliflozin in 3,2 % za placebo, za celokupni holesterol 2,8 % oz. 5,7 % za ertugliflozin in 1,1 % za placebo; za holesterol v lipoproteinih visoke gostote (HDL-C) pa 6,2 % oz. 7,6 % za ertugliflozin in 1,9 % za placebo. Mediana sprememb v odstotkih od izhodišča za 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina v primerjavi s placebom je znašala za trigliceride -3,9 % oz. -1,7 % za ertugliflozin in 4,5 % za placebo.

** Delež oseb z najmanj 1 povečanjem hemoglobina > 2,0 g/dl je bil večji v skupinah, v katerih so prejeli 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina (4,7 % oz. 4,1 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (0,6 %).

¶¶ Delež oseb, pri katerih so se vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN - blood urea nitrogen) kadar koli zvišale za ≥ 50 % in bile > zgornje meje normale (ZMN), je bil številčno večji v skupini, ki je prejela 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina (7,9 % oz. 9,8 %) glede na skupino, ki je prejela placebo (5,1 %).

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipovolemija

Ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo, kar lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna in neželene učinke, povezane s hipovolemijo. Po združenih podatkih iz s placebom nadzorovanih študij je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (dehidracija, posturalna omotica, predsinkopa, sinkopa, hipotenzija in ortostatska hipotenzija), majhna (< 2 %) in se med skupinami z ertugliflozinom in placebom ni občutno razlikovala. V analizah podskupin širših združenih podatkov iz študij 3. faze so imele osebe z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², osebe stare ≥ 65 let in osebe na diuretikih v skupinah z ertugliflozinom večjo pojavnost hipovolemije kot v primerjalni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Med osebami z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² je bila pojavnost v skupini s 5 mg ertugliflozina 5,1 %, v skupini s 15 mg ertugliflozina 2,6 % in v primerjalni skupini 0,5 %, med osebami z eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² pa so bile pojavnosti 6,4 % v skupini s 5 mg ertugliflozina, 3,7 % v skupini s 15 mg ertugliflozina in 0 % v primerjalni skupini.

Hipoglikemija

V združenih s placebom nadzorovanih študijah je bila pojavnost dokumentirane hipoglikemije pri ertugliflozinu v odmerku 5 mg in 15 mg povečana (5 % in 4,5 %) v primerjavi s placebom (2,9 %). V tej populaciji je bila pojavnost hude hipoglikemije v vseh skupinah 0,4 %. Če so ertugliflozin uporabili kot samostojno zdravljenje, je bila pojavnost hipoglikemičnih dogodkov v obeh skupinah z ertugliflozinom 2,6 % in 0,7 % v skupini s placebom. Če so ga uporabili kot dodatek k metforminu, je bila pojavnost hipoglikemičnih dogodkov v skupini s 5 mg ertugliflozina 7,2 %, v skupini s 15 mg ertugliflozina 7,8 % in v skupini s placebom 4,3 %.

Če so ertugliflozin dodali k metforminu in ga primerjali s sulfonilsečnino, je bila pojavnost hipoglikemij pri sulfonilsečnini večja (27 %) kot pri ertugliflozinu (5,6 % pri 5 mg ertugliflozina in 8,2 % pri 15 mg ertugliflozina).

V podštudijah VERTIS CV je bila po dodatku ertugliflozina insulinu (z metforminom ali brez njega) pojavnost dokumentirane hipoglikemije s 5 mg ertugliflozina 39,4 %, s 15 mg ertugliflozina 38,9 % in s placebom 37,5 %. Po dodatku ertugliflozina sulfonilsečnini je bila pojavnost hipoglikemije s 5 mg ertugliflozina 7,3 %, s 15 mg ertugliflozina 9,3 % in s placebom 4,2 %. Po dodatku ertugliflozina metforminu in sulfonilsečnini je bila pojavnost hipoglikemije s 5 mg ertugliflozina 20 %, s 15 mg ertugliflozina 26,5 % in s placebom 14,5 %.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, ki so kot osnovno zdravilo uporabljali insuline, sulfonilsečnine ali meglitinide, je bil delež dokumentiranih hipoglikemij pri 5 mg ertugliflozina 36 %, pri 15 mg ertugliflozina 27 % in pri placebo 36 % (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Diabetična ketoacidoza

V študiji VERTIS CV so ketoacidozo ugotovili pri 19 (0,3 %) bolnikih, ki so prejeli ertugliflozin, in pri 2 (0,1 %) bolnikih, ki sta prejela placebo. V sedmih drugih kliničnih preskušanjih 3. faze v programu razvoja ertugliflozina so ketoacidozo ugotovili pri 3 (0,1 %) bolnikih, ki so prejeli ertugliflozin, in pri 0 (0 %) bolnikih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije in z ledvicami povezani dogodki
Uvodno zvišanje povprečnega kreatinina in zmanjšanje povprečne eGFR pri bolnikih, zdravljenih z ertugliflozinom, je bilo med neprekinjenim zdravljenjem na splošno prehodno. Bolniki z zmerno okvaro ledvic v izhodišču so imeli večje povprečne spremembe, ki se po 26 tednih niso vrnila na izhodišče; te spremembe so izginile po prenehanju zdravljenja.

V študiji VERTIS CV je bilo zdravljenje z ertugliflozinom povezano z začetnim zmanjšanjem povprečne eGFR (6. teden za -2,7 ml/min/1,73 m² s 5 mg ertugliflozina, za -3,8 ml/min/1,73 m² s 15 mg ertugliflozina in za -0,4 ml/min/1,73 m² s placebom), nato je sledila vrnitev k izhodiščni vrednosti. Dolgoročno je bilo nadaljnje zdravljenje z ertugliflozinom povezano s počasnejšim upadanjem eGFR v primerjavi s placebom (do 260. tedna).

V celotni populaciji študije VERTIS CV je bila pojavnost z ledvicami povezanih neželenih učinkov (npr. akutne poškodbe ledvic, okvare ledvic, akutne prerenalne odpovedi) 4,2 % med bolniki, ki so prejeli 5 mg ertugliflozina, 4,3 % med bolniki, ki so prejeli 15 mg ertugliflozina, in 4,7 % med bolniki, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z eGFR od 30 do manj kot 60 ml/min/1,73 m² pa je bila pojavnost 9,7 % med bolniki, ki so prejeli 5 mg ertugliflozina, 10 % med bolniki, ki so prejeli 15 mg ertugliflozina, in 10,2 % med bolniki, ki so prejeli placebo.

Glivične okužbe spolovil

V združenih podatkih iz treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj so se glivične okužbe ženskih spolovil (npr. genitalna kandidiaza, genitalna glivična okužba, okužba nožnice, vulvitis, vulvovaginalna kandidiaza, vulvovaginalna glivična okužba, vulvovaginitis) pojavile pri 9,1 % žensk, ki so prejemale 5 mg ertugliflozina, pri 12 % žensk, ki so prejemale 15 mg ertugliflozina, in pri 3 % tistih, ki so prejemale placebo. Delež prenehanja uporabe zdravila zaradi glivičnih okužb spolovil je bil pri ženskah, ki so prejemale ertugliflozin, 0,6 %, in pri ženskah, ki so prejemale placebo, 0 % (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi istih združenih podatkov so se glivične okužbe spolovil pri moških (npr. kandidozni balanitis, balanopostitis, okužba spolovil, glivična okužba spolovil) pojavile pri 3,7 % moških, zdravljenih s 5 mg ertugliflozina, 4,2 % moških, zdravljenih s 15 mg ertugliflozina in 0,4 % moških, zdravljenih s placebom. Glivične okužbe spolovil pri moških so bile pogostejše pri neobrezanih moških. Delež prenehanj uporabe zdravila zaradi glivičnih okužb spolovil je bil pri moških, ki so prejeli ertugliflozin, 0,2 %, in pri moških, ki so prejeli placebo, 0 %. V redkih primerih so poročali o fimozii in včasih je bila izvedena cirkumcizija (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

V študiji VERTIS CV so se okužbe sečil pojavile pri 12,2 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg ertugliflozina, pri 12 % bolnikov, ki so prejeli 15 mg ertugliflozina in pri 10,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pojavnost resnih okužb sečil je bila s 5 mg ertugliflozina 0,9 %, s 15 mg ertugliflozina 0,4 % in s placebom 0,8 %.

V 7 drugih kliničnih preskušanjih 3. faze v programu razvoja ertugliflozina je bila pojavnost okužb sečil s 5 mg ertugliflozina 4 %, s 15 mg ertugliflozina 4,1 % in s placebom 3,9 %. Večina dogodkov je bila blagih ali zmernih, poročali niso o nobenem resnem primeru.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Enkratni peroralni odmerki ertugliflozina do 300 mg in večkratni odmerki do 100 mg na dan 2 tedna pri zdravih osebah niso pokazali nobenih toksičnih učinkov. Možnih akutnih simptomov in znakov prevelikega odmerjanja niso ugotovili.

V primeru prevelikega odmerjanja ertugliflozina so potrebni običajni podporni ukrepi (npr. odstranitev neabsorbirane vsebine iz prebavil, klinično spremljanje in podporno zdravljenje) glede na bolnikovo klinično stanje. Odstranjevanja ertugliflozina s hemodializo niso preučili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2), oznaka ATC: A10BK04

Mehanizem delovanja

SGLT2 je glavni prenašalec, odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerulnega filtrata nazaj v krvni obtok. Ertugliflozin je močan selektiven in reverzibilen zaviralec SGLT2. Z zaviranjem SGLT2 ertugliflozin zmanjša ledvično reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža ledvični prag za glukozo ter tako poveča izločanje glukoze v urinu.

Farmakodinamični učinki

Izločanje glukoze v urinu in količina urina

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so po uporabi enega ali več odmerkov ertugliflozina opazili od odmerka odvisno povečanje količine v urinu izločene glukoze. Modeliranje odmerka glede na odziv kaže, da odmerka 5 mg in 15 mg ertugliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzročita skoraj maksimalno izločanje glukoze v urinu (UGE - *urinary glucose excretion*) in dosežeta 87 % (odmerek 5 mg) in 96 % (odmerek 15 mg) maksimalnega zavrta.

Klinična učinkovitost in varnost

Izboljšanje urejenosti glikemije ter zmanjšanje srčno-žilne obolenosti in umrljivosti sta sestavna dela zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Ertugliflozin so proučevali kot samostojno zdravilo in v kombinaciji z metforminom, sitagliptinom, sulfonilsečnino, insulinom (z metforminom ali brez njega), metforminom in sitagliptinom, metforminom in sulfonilsečnino ter v primerjavi s sulfonilsečnino (glimepiridom). Ertugliflozin so preučevali tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic.

Glikemično učinkovitost in varnost ertugliflozina so preučevali v 7 multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom ali primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih študijah 3. faze, ki so vključevale 4863 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s študijo pri 468 bolnikih z zmerno okvaro ledvic. Rasna porazdelitev je bila: 76,8 % belcev, 13,3 % Azijcev, 5,0 % črncev in 4,8 % drugih. Latinoameričani so predstavljali 24,2 % populacije. Povprečna starost bolnikov je bila 57,8 leta (razpon od 21 do 87 let); 25,8 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let in 4,5 % bolnikov ≥ 75 let.

Poleg tega je bila izvedena študija srčno-žilnih izidov (VERTIS CV). V študijo VERTIS CV je bilo vključenih 8246 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo, vključno s 1776 bolniki z zmerno okvaro ledvic. Študija VERTIS CV je vključevala tudi podštudije za oceno glikemične učinkovitosti in varnosti ertugliflozina, dodanega drugim shemam zdravljenja glikemije.

Urejenost glikemije

Samostojno zdravljenje

Skupno 461 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih z dieto in telesno aktivnostjo, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični 26-tedenski s placebom nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti samostojnega zdravljenja z ertugliflozinom. Te bolnike, ki niso prejeli nobenega osnovnega antihiperглиkemičnega zdravljenja, so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg ali placebo enkrat na dan (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Rezultati s placebom nadzorovane študije samostojnega zdravljenja z ertugliflozinom po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 156	n = 151	n = 153
Izhodišče (povprečje)	8,2	8,4	8,1
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,8	-1,0	0,2
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Telesna masa (kg)	n = 156	n = 152	n = 153
Izhodišče (povprečje)	94,0	90,6	94,2
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LS – least squares), prilagojena za čas, predhodna antihiperglikemična zdravila, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] p < 0,001 v primerjavi s placebom

[§] p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Ertugliflozin kot dodatek h kombiniranemu zdravljenju z metforminom

Skupno 621 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih s samostojnim zdravljenjem z metforminom (≥ 1500 mg/dan), je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, 26-tedenski s placebom nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina v kombinaciji z metforminom. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg ali placebo enkrat na dan kot dodatek k osnovnemu zdravljenju z metforminom (glejte pre glednico 3).

Preglednica 3: Rezultati s placebom nadzorovane študije ertugliflozina v kombinaciji z metforminom po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 207	n = 205	n = 209
Izhodišče (povprečje)	8,1	8,1	8,2
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Telesna masa (kg)	n = 207	n = 205	n = 209
Izhodišče (povprečje)	84,9	85,3	84,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, predhodna antihiperglikemična zdravila, izhodiščno eGFR, randomizacijski stratum glede na menopavzalno stanje in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] p ≤ 0,001 v primerjavi s placebom

[§] p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

S primerjalno učinkovino nadzorovana študija ertugliflozina v primerjavi z glimepiridom kot dodatkom kombiniranemu zdravljenju z metforminom

Skupno 1326 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih s samostojnim zdravljenjem z metforminom, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični 52-tedenski, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina v kombinaciji z metforminom. Bolnike, ki so prejeli samostojno zdravljenje z metforminom (≥ 1500 mg/dan), so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg ali glimepirid enkrat na dan kot dodatek k osnovnemu zdravljenju z metforminom. Glimepirid so uvedli v odmerku 1 mg/dan in so ga povečevali do največjega odmerka 6 ali 8 mg/dan (odvisno od največjega odobrenega odmerka v vsaki državi) ali do največjega toleriranega odmerka ali pa so ga zmanjševali za preprečitev ali obvladanje hipoglikemije. Povprečni dnevni odmerek glimepirida je bil 3,0 mg (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Rezultati s primerjalno učinkovino nadzorovane študije primerjave ertugliflozina in glimepirida kot dodatka zdravljenju bolnikov, neustrezno urejenih z metforminom, po 52 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	glimepirid
HbA1c (%)	n = 448	n = 440	n = 437
Izhodišče (povprečje)	7,8	7,8	7,8
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Razlika v primerjavi z glimepiridom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Telesna masa (kg)	n = 448	n = 440	n = 437
Izhodišče (povprečje)	87,9	85,6	86,8
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Razlika v primerjavi z glimepiridom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida

[†] Povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, predhodna antihiperглиkemična zdravila, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem.

[‡] Neinferiornost je potrjena, če je zgornja meja dvostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) za povprečno razliko manj kot 0,3 %.

[§] p < 0,001 v primerjavi z glimepiridom

Faktorska študija z ertugliflozinom in sitagliptinom kot dodatkom h kombiniranemu zdravljenju z metforminom

Skupno 1233 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični 26-tedenski, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina 5 mg ali 15 mg v kombinaciji s 100 mg sitagliptina v primerjavi z vsako posamezno komponento. Bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejene s samostojnim zdravljenjem z metforminom (≥ 1500 mg/dan) so randomizirali v eno od petih skupin z aktivnim zdravljenjem: ertugliflozin 5 mg ali 15 mg, sitagliptin 100 mg ali sitagliptin 100 mg v kombinaciji s 5 mg ali 15 mg ertugliflozina enkrat na dan ob hkratnem nadaljevanju osnovnega zdravljenja z metforminom (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Rezultati faktorске študije z ertugliflozinom in sitagliptinom kot dodatkom h kombiniranemu zdravljenju z metforminom v primerjavi s posameznimi komponentami po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	n = 250	n = 248	n = 247	n = 243	n = 244
Izhodišče (povprečje)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Razlika v primerjavi s sitagliptinom				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
ertugliflozinom 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
ertugliflozinom 15 mg (povprečje LS [†] , 95 % IZ)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Telesna masa (kg)	n = 250	n = 248	n = 247	n = 243	n = 244
Izhodišče (povprečje)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Razlika v primerjavi s sitagliptinom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] p < 0,001 v primerjavi s kontrolno skupino

[§] p < 0,001 v primerjavi z ustreznim odmerkom ertugliflozina ali sitagliptina (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Ertugliflozin kot dodatek h kombiniranemu zdravljenju z metforminom in sitagliptinom

Skupno 463 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih s kombinacijo metformina (≥ 1500 mg/dan) in 100 mg sitagliptina enkrat na dan, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, 26-tedenski, s placebo nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg ali placebo enkrat na dan kot dodatek k osnovnemu zdravljenju z metforminom in sitagliptinom (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Rezultati študije dodatka ertugliflozina v kombinaciji z metforminom in sitagliptinom po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 156	n = 153	n = 153
Izhodišče (povprečje)	8,1	8,0	8,0
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Telesna masa (kg)	n = 156	n = 153	n = 153
Izhodišče (povprečje)	87,6	86,6	86,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, predhodna antihiperглиkemična zdravila, izhodiščno eGFR in interakcijo časa in zdravljenja

[‡] p < 0,001 v primerjavi s placebom

[§] p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi prilagojenih primerjav razmerij obetov iz logistične regresije in z multiplo imputacijo za vrednosti manjkajočih podatkov)

Kombinirano zdravljenje z ertugliflozinom in sitagliptinom

Skupno 291 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih z dieto in telesno aktivnostjo, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, 26-tedenski, s placebom nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina v kombinaciji s sitagliptinom. Te bolnike, ki niso prejeli nobenega osnovnega antihiperглиkemičnega zdravljenja, so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg ali ertugliflozin 15 mg v kombinaciji s sitagliptinom (100 mg) ali placebo enkrat na dan (glejte preglednico 7).

Preglednica 7: Rezultati študije kombiniranega zdravljenja z ertugliflozinom in sitagliptinom po 26. tednih*

	ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	placebo
HbA1c (%)	n = 98	n = 96	n = 96
Izhodišče (povprečje)	8,9	9,0	9,0
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] in 95 % IZ)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Telesna masa (kg)	n = 98	n = 96	n = 97
Izhodišče (povprečje)	90,8	91,3	95,0
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* n vključuje vse bolnike, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila in so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

- † povprečja po metodi najmanjših kvadratov so prilagojena za čas in interakcijo med časom in zdravljenjem
‡ p < 0,001 v primerjavi s placebom
§ p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Ertugliflozin kot dodatek za kombinirano zdravljenje z insulinom (z metforminom ali brez njega)
Študija VERTIS CV je vključevala 18-tedensko randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano podštudijo glikemije. Ta je zajela 1065 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo z neustrezno urejeno glikemijo (hemoglobin A1c [HbA1c] med 7 % in 10,5 %), ki so kot osnovno zdravljenje prejeli ≥ 20 enot insulina na dan (59 % bolnikov je prejelo tudi ≥ 1500 mg metformina na dan). Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 5 mg ertugliflozina, 15 mg ertugliflozina ali placebo enkrat na dan (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Rezultati študije z dodatkom ertugliflozina v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez njega) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po 18 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 348	n = 370	n = 347
Izhodišče (povprečje)	8,4	8,4	8,4
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	72 (20,7) §	78 (21,1) §	37 (10,7)
Telesna masa (kg)	n = 348	n = 370	n = 347
Izhodišče (povprečje)	93,8	92,1	93,3
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

- * n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida
† povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, insulinski stratum, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem
‡ p < 0,001 v primerjavi s placebom
§ p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije in z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Ertugliflozin kot dodatek za kombinirano zdravljenje z metforminom in sulfonilsečnino
Študija VERTIS CV je vključevala 18-tedensko randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano podštudijo glikemije. Ta je zajela 330 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo z neustrezno urejeno glikemijo (HbA1c med 7 % in 10,5 %), ki so kot osnovno zdravljenje prejeli ≥ 1500 mg metformina na dan in sulfonilsečnino. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 5 mg ertugliflozina, 15 mg ertugliflozina ali placebo enkrat na dan (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Rezultati študije z dodatkom ertugliflozina v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po 18 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 100	n = 113	n = 117
Izhodišče (povprečje)	8,4	8,3	8,3
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Telesna masa (kg)	n = 100	n = 113	n = 117
Izhodišče (povprečje)	92,1	92,9	90,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

- * n vključuje vse randomizirane, zdravljenе bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida
[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem
[‡] p < 0,001 v primerjavi s placebom
[§] p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Zmerna okvara ledvic

26-tedenska s placebom nadzorovana študija

Učinkovitost ertugliflozina so ocenili ločeno v namenski študiji bolnikov s sladkorno boleznijo z zmerno okvaro ledvic (468 bolnikov z eGFR \geq 30 do < 60 ml/min/1,73 m²).

Spremembe povprečja po metodi najmanjših kvadrantov (95 % IZ) od izhodišča so bile za HbA1c v skupinah bolnikov sledeče: skupina s placebom -0,26 (-0,42; -0,11), skupina z ertugliflozinom 5 mg -0,29 (0,44; 0,14) in skupina z ertugliflozinom 15 mg 0,41 (0,56; 0,27). Zmanjšanja HbA1c v skupinah z ertugliflozinom niso bila znatno drugačna od tistih s placebom. Vnaprej opredeljeno analizo glikemične učinkovitosti je motila sočasna uporaba prepovedanih antihiperглиkemičnih zdravil. V naslednji analizi, ki je izključevala osebe, ki so uporabljale prepovedana zdravila, je bilo s placebom korigirano znižanje HbA1c, povezano z ertugliflozinom 5 mg, -0,14 (-0,36; 0,08), in z ertugliflozinom 15 mg -0,33 (-0,55; -0,11).

18-tedenska s placebom nadzorovana študija

V študiji VERTIS CV je imelo 1776 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo zmerno okvaro ledvic (eGF \geq 30 do < 60 ml/min/1,73 m²). Med njimi je imelo 1319 bolnikov eGFR \geq 45 do < 60 ml/min/1,73 m², vključno z 879 bolniki, ki so bili izpostavljeni ertugliflozinu (glejte preglednico 10). 457 bolnikov je imelo eGFR \geq 30 do < 45 ml/min/1,73 m², vključno z 299 bolniki, ki so bili izpostavljeni ertugliflozinu.

Preglednica 10: Rezultati za ertugliflozin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno-žilno boleznijo z izhodiščno eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² po 18. tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 465	n = 413	n = 439
Izhodišče (povprečje)	8,2	8,2	8,2
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Telesna masa (kg)	n = 465	n = 413	n = 439
Izhodišče (povprečje)	92,1	92,5	92,3
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] p < 0,001 v primerjavi s placebom

Pri bolnikih z eGFR ≥ 30 do < 45 ml/min/1,73 m² se je znižanje HbA1c od izhodišča do 18. tedna znatno razlikovalo med placebom in 5 mg ertugliflozina, ni pa se znatno razlikovalo med placebom in 15 mg ertugliflozina.

Glukoza v plazmi na tešče

V treh s placebom nadzorovanih študijah je ertugliflozin povzročil statistično značilno znižanje glukoze v plazmi na tešče. Za ertugliflozin v odmerku 5 mg in 15 mg so bila za placebo korigirana znižanja glukoze v plazmi na tešče: 1,92 oz. 2,44 mmol/l kot samostojno zdravljenje, 1,48 oz. 2,12 mmol/l kot dodatek k metforminu in 1,40 oz. 1,74 mmol/l kot dodatek k metforminu in sitagliptinu.

Kombinacija ertugliflozina in sitagliptina je znižala glukozo v plazmi na tešče značilno bolj kot sitagliptin ali ertugliflozin vsak sam ali kot placebo. Kombinacija ertugliflozina v odmerku 5 mg ali 15 mg in sitagliptina je dodatno znižala glukozo v plazmi na tešče za 0,46 oz. 0,65 mmol/l v primerjavi s samim ertugliflozinom in za 1,02 oz. 1,28 mmol/l v primerjavi s samim sitagliptinom. Za placebo korigirano znižanje z ertugliflozinom v odmerku 5 mg ali 15 mg v kombinaciji s sitagliptinom je bilo 2,16 oz. 2,56 mmol/l.

Učinkovitost pri bolnikih z izhodiščnim HbA1c ≥ 8 %

V študiji samostojnega zdravljenja ob osnovni shemi diete in telesne aktivnosti pri bolnikih z izhodiščnim HbA1c od 7,0 do 10,5 % sta bili za placebo korigirani znižanji HbA1c v podskupini bolnikov z izhodiščnim HbA1c ≥ 8 % s 5 mg ertugliflozina 1,11 % in s 15 mg ertugliflozina 1,52 %.

V študiji ertugliflozina kot dodatka k metforminu pri bolnikih z izhodiščnim HbA1c od 7 do 10,5 % je bilo za placebo korigirano znižanje HbA1c v podskupini bolnikov z izhodiščnim HbA1c ≥ 9 % s 5 mg ertugliflozina 1,31 % in s 15 mg ertugliflozina 1,43 %.

V študiji pri bolnikih z nezadostno nadzorovano hiperglikemijo ob zdravljenju z metforminom z izhodiščnim HbA1c od 7,5 do 11 %, je med podskupino bolnikov z izhodiščnim HbA1c ≥ 10 % kombinacija ertugliflozina 5 mg oz. 15 mg s sitagliptinom zmanjšala HbA1c za 2,35 % oz. 2,66 % v primerjavi z 2,10 %, 1,30 % oz. 1,82 % za ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg oz. sitagliptin uporabljenih samostojno.

Postprandialna glukoza

V študiji samostojnega zdravljenja je ertugliflozin statistično značilno znižal za placebo korigirano koncentracijo glukoze 2 uri po obroku, in sicer odmerek 5 mg za 3,83 mmol/l in odmerek 15 mg za 3,74 mmol/l.

Krvni tlak

V treh 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih študijah je ertugliflozin znižal sistolični krvni tlak (SBP- *systolic blood pressure*). Statistično pomembna s placebom korigirana znižanja SBP so se za ertugliflozin 5 mg gibala od 2,9 mmHg do 3,7 mmHg, za ertugliflozin 15 mg pa od 1,7 mmHg do 4,5 mmHg.

V 52-tedenski, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji, so bila v primerjavi z glimepiridom znižanja SBP od izhodišča za ertugliflozin 5 mg 2,2 mmHg, za ertugliflozin 15 mg pa 2, 8 mmHg, med tem ko je bilo pri osebah, ki so prejemale glimepirid, zvišanje SBP od izhodišča 1,0 mmHg.

Analiza podskupine

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z ertugliflozinom, so bila klinično pomembna zmanjšanja HbA1c opažena pri podskupinah, opredeljenih glede na starost, spol, raso, etnično pripadnost, geografsko regijo, indeks telesne mase (ITM) v izhodišču, HbA1c v izhodišču in trajanje sladkorne bolezni tipa 2.

Srčno-žilni izidi

Vpliv ertugliflozina na srčno-žilno tveganje pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo so preučili v študiji VERTIS CV, multicentričnem, multinacionalnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, z dogodki vodenem preskušanju. V študiji so primerjali tveganje za hujši neželen srčno-žilni dogodek (MACE - major adverse cardiovascular event) med uporabo ertugliflozina ali placeba; eden ali drugi sta bila dodana standardnemu zdravljenju sladkorne bolezni in aterosklerotične srčno-žilne bolezni in uporabljana sočasno s tem zdravljenjem.

Skupno je bilo randomiziranih 8246 bolnikov (placebo n = 2747, ertugliflozin 5 mg n = 2752, ertugliflozin 15 mg n = 2747); mediano spremljanje je trajalo 3 leta. Povprečna starost je bila 64 let in približno 70 % je bilo moških.

Vsi bolniki v študiji so imeli na začetku neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 (HbA1c 7 % ali več). Povprečno trajanje sladkorne bolezni tipa 2 je bilo 13 let, povprečni izhodiščni HbA1c je bil 8,2 % in povprečna eGFR je bila 76 ml/min/1,73 m². Izhodiščno so bolniki prejemali eno (32 %) ali več (67 %) antidiabetičnih zdravil, vključno z metforminom (76 %), insulinom (47 %), sulfonilsečninami (41 %), zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) (11 %) in agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) (3 %).

Skoraj vsi bolniki (99 %) so imeli v izhodišču ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno bolezen. Približno 24 % bolnikov je imelo v anamnezi srčno popuščanje. Primarni opazovani dogodek v študiji VERTIS CV je bil čas do prvega pojava MACE (srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida).

Ertugliflozin je bil glede MACE neinferioren placebo (glejte preglednico 11). Rezultati za posamezni 5 mg in 15 mg odmerek so se skladali z rezultati za kombinirane skupine odmerkov.

Pri bolnikih, ki so prejemali ertugliflozin, je bil delež sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja manjši kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 11 in sliko 1).

Preglednica 11: Analiza MACE in njegovih komponent ter sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja v študiji VERTIS CV*

Opazovani dogodek [†]	placebo (n = 2747)		ertugliflozin (n = 5499)		Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (IZ) [‡]
	n (%)	Delež dogodkov (na 100 oseb-let)	n (%)	Delež dogodkov (na 100 oseb-let)	
MACE (SŽ smrt, MI brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
MI brez smrtnega izida	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Možganska kap brez smrtnega izida	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
SŽ smrt	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja [#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

n = število bolnikov, IZ = interval zaupanja, SŽ = srčno-žilna, MI = miokardni infarkt

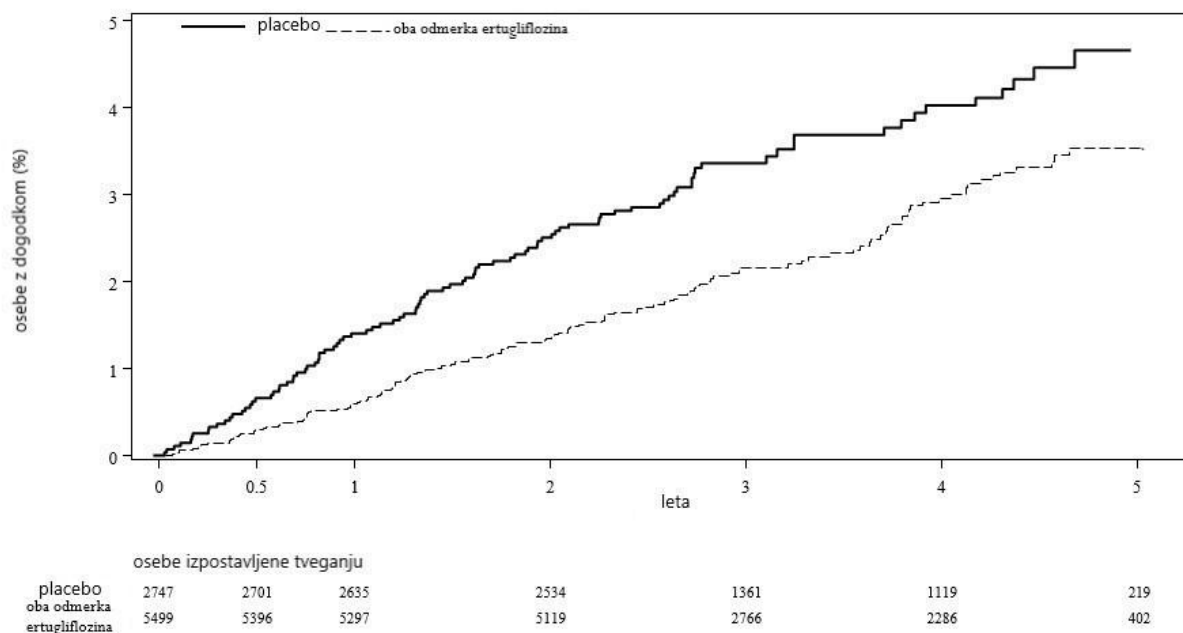
* nabor za analizo z-namenom-zdravljenja

[†] MACE so ocenjevali pri osebah, ki so vzele vsaj en odmerek študijskega zdravila; pri osebah, ki so prenehale jemati študijsko zdravilo pred koncem študije, so bili dogodki, ki so se pojavili več kot 365 dni po zadnjem odmerku študijskega zdravila, krnjeni. Druge opazovane dogodke so ocenili na podlagi vseh randomiziranih oseb ter dogodkov, ki so se pojavili kadar koli po prvem odmerku študijskega zdravila in do datuma zadnjega stika. Za vsak opazovani dogodek je bilo analizirano skupno število prvih dogodkov.

[‡] za MACE je prikazan 95,6 % IZ, za druge opazovane dogodke je prikazan 95 % IZ

[#] statistična značilnost ni ocenjena, ker ni bila del v naprej določenega postopka zaporednega testiranja

Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ertugliflozinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošni uvod

Farmakokinetika ertugliflozina je pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobna. Med uporabo 5 mg ertugliflozina enkrat na dan je bila v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna plazemska AUC 398 ng•h/ml in C_{max} 81 ng/ml, med uporabo 15 mg ertugliflozina enkrat na dan pa sta bili ti vrednosti 1193 ng•h/ml in 268 ng/ml. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4 do 6 dneh uporabe ertugliflozina enkrat na dan. Ertugliflozin ne kaže od časa odvisne farmakokinetike in ima po večkratnem odmerjanju od 10- do 40-odstotno kopičenje v plazmi.

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 5 mg ali 15 mg ertugliflozina na tešče se največja koncentracija ertugliflozina v plazmi (mediani čas do največje koncentracije v plazmi [t_{max}]) pojavi 1 uro po odmerku. C_{max} in AUC ertugliflozina v plazmi se po enkratnih odmerkih od 0,5 mg do 300 mg in večkratnih odmerkih od 1 mg do 100 mg povečujeta sorazmerno odmerku. Absolutna peroralna biološka uporabnost ertugliflozina po uporabi odmerka 15 mg je približno 100 %.

Uporaba ertugliflozina z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in zelo kaloričnim obrokom v primerjavi z uporabo na tešče zmanjša C_{max} ertugliflozina za 29 % in podaljša njegov t_{max} za 1 uro, ne spremeni pa AUC. Opaženi vpliv hrane na farmakokinetiko ertugliflozina ne velja za klinično pomembnega in ertugliflozin se lahko jemlje s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih 3. faze so ertugliflozin uporabljali ne glede na obroke.

Ertugliflozin je substrat prenašalcev p-glikoproteina in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve ertugliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski uporabi odmerka je 86 l. Vezava ertugliflozina na beljakovine v plazmi je 93,6-odstotna in je neodvisna od koncentracije ertugliflozina v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Razmerje koncentracij ertugliflozina med krvjo in plazmo je 0,66.

Ertugliflozin ni substrat organskih anionskih prenašalcev (OAT1, OAT3), organskih kationskih prenašalcev (OCT1, OCT2) ali organskih anionskih prenašalnih polipeptidov (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformacija

Presnova je primarni mehanizem očistka ertugliflozina. Glavna presnovna pot ertugliflozina je O-glukuronidacija z UGT1A9 in UGT2B7, pri čemur nastaneta glukuronida, ki v klinično pomembnih koncentracijah nista farmakološko aktivna. Presnova ertugliflozina s CYP (oksidativna presnova) je minimalna (12 %).

Izločanje

Povprečni sistemski plazemski očistek po intravenski uporabi odmerka 100 µg je bil 11 l/h. Povprečni eliminacijski razpolovni čas pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic, ocenjen na podlagi populacijske farmakokinetične analize, je bil 17 ur. Po uporabi peroralne raztopine [¹⁴C]-ertugliflozina pri zdravih osebah se je v blatu izločilo približno 41 % z zdravilom povezane radioaktivnosti in v urinu približno 50 %. Kot nespremenjeni ertugliflozin se je v urinu izločilo le 1,5 % uporabljenega odmerka, v blatu pa 34 % uporabljenega odmerka, kar je verjetno posledica izločanja glukuronidnih presnovkov v žolču in poznejše hidrolize teh v matično spojino.

Posebne populacije

Okvara ledvic

V klinični farmakološki študiji 1. faze so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (določeno glede na eGFR) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic po uporabi enkratnega odmerka 15 mg ertugliflozina ugotovili povprečno ≤ 1,7-kratno povečanje AUC ertugliflozina. To povečanje AUC ertugliflozina ne velja za klinično pomembno. Med skupinami z različnim delovanjem ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v C_{max} ertugliflozina. 24-urno izločanje glukoze v urinu se je z napredujočo stopnjo okvare ledvic zmanjševalo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvaro ledvic niso ugotovili vpliva na vezavo ertugliflozina na beljakovine v plazmi.

Okvara jeter

Zmerna okvara jeter (na podlagi lestvice po Child-Pugh-u) ni povečala izpostavljenosti ertugliflozinu. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter se je AUC ertugliflozina zmanjšala za približno 13 % in njegova C_{max} za približno 21 %. To zmanjšanje izpostavljenosti ertugliflozinu ne velja za klinično pomembno. Kliničnih izkušenj pri bolnikih z okvaro jeter v razredu C po Child-Pugh-u (huda okvara) ni. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter niso ugotovili vpliva na vezavo ertugliflozina na beljakovine v plazmi.

Pediatrična populacija

Študij z ertugliflozinom pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Vpliv starosti, telesne mase, spola in rase

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, telesna masa, spol in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ertugliflozina.

Medsebojno delovanje zdravil

Ocena ertugliflozina in vitro

V študijah *in vitro* ertugliflozin in ertugliflozinovi glukuronidi niso zavirali ali deaktivirali CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ali 3A4 in niso inducirali CYP 1A2, 2B6 ali 3A4. Ertugliflozin in njegovi glukuronidi *in vitro* niso zavirali aktivnosti UGT 1A6, 1A9 ali 2B7. Ertugliflozin je bil pri večjih koncentracijah, ki niso klinično pomembne, šibek zaviralec UGT 1A1 in 1A4 *in vitro*. Ertugliflozinovi glukuronidi nimajo vpliva na te izoforme. V splošnem ni verjetno, da bi ertugliflozin vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo z delovanjem teh encimov.

Ertugliflozin ali njegovi glukuronidi ne zavirajo pomembno prenašalcev P-glikoproteina, OCT2, OAT1 ali OAT3 ali prenašalnih polipeptidov OATP1B1 in OATP1B3 v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro*. V splošnem ni verjetno, da bi ertugliflozin vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati teh prenašalcev.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Študije toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov so izvedli pri miših (do 13 tednov), podganah (do 26 tednov) in psih (do 39 tednov). Znake toksičnosti, ki so bili ocenjeni kot neželeni, so na splošno opazili pri izpostavljenostih, večjih ali enakih 77-kratniku izpostavljenosti nevezanemu zdravilu (AUC) pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – *maximum recommended human dose*) 15 mg/dan. Večina toksičnih učinkov se je skladala s farmakologijo, povezano z izgubljanjem glukoze v urinu, in je vključevala: zmanjšanje telesne mase in telesnega maščevja, večje uživanje hrane, diarejo, dehidracijo, znižanje glukoze v serumu in zvišanje drugih serumskih parametrov, ki odražajo večjo presnovo beljakovin, glukoneogenezo in neravnovesje elektrolitov ter spremembe v zvezi z urinom, kot so poliurija, glikozurija in kalciurija. Z glikozurijo in/ali kalciurijo povezane mikroskopske spremembe so opazili le pri glodalcih in so vključevale dilatacijo ledvičnih tubulov, hipertrofijo glomerulozne cone v nadledvičnih žlezah (podgane) in porast trabekularne kostnine (podgane). Pri psih med izpostavljenostjo, ki je bila 379-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu (AUC) pri človeku ob MRHD 15 mg/dan, razen bruhanja niso ugotovili neželenih toksičnih učinkov.

Kancerogenost

V 2-letni študiji kancerogenosti na miših so živalim ertugliflozin dajali po peroralni sondi v odmerkih 5, 15 in 40 mg/kg/dan. V odmerkih do 40 mg/kg/dan (to je na podlagi AUC približno 41-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan) niso ugotovili z ertugliflozinom povezanih neoplastičnih učinkov. V 2-letni študiji kancerogenosti na podganah so živalim ertugliflozin dajali po peroralni sondi v odmerkih 1,5, 5 in 15 mg/kg/dan. Med neoplastičnimi učinki, povezanimi z ertugliflozinom, je bila večja pojavnost benignih feokromocitomov nadledvične sredice pri podganjih samcih ob odmerku 15 mg/kg/dan. Ta izsledek so pripisali malabsorpciji ogljikovih hidratov, ki je spremenila homeostazo kalcija, in ni veljal za pomembnega, kar zadeva tveganje za človeka. Raven brez opaženega učinka (NOEL – *no-observed-effect level*) za novotvorbe je bila 5 mg/kg/dan (to je približno 16-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan).

Mutagenost

Ertugliflozin ni bil v preizkusu mikrobne reverzne mutacije, citogenetskem preizkusu (človeški limfociti) *in vitro* in mikrojedrnem preizkusu *in vivo* niti mutagen niti klastogen, in sicer ne s presnovno aktivacijo in ne brez nje.

Reprodukтивna toksičnost

V študiji plodnosti in razvoja zarodka pri podganah so podganji samci in samice prejeli ertugliflozin v odmerkih 5, 25 in 250 mg/kg/dan. Pri odmerku 250 mg/kg/dan niso opazili vplivov na plodnost (gre za približno 386-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan na podlagi primerjave AUC). Ertugliflozin ni neugodno vplival na razvoj pri podganah in kuncih pri maternalni izpostavljenosti, ki je na podlagi AUC ustrezala 239-kratni (podgane) in 1069-kratni (kunci) izpostavljenosti pri človeku med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan. Pri maternalnih toksičnih odmerkih pri podganah (250 mg/kg/dan) so pri maternalni izpostavljenosti, ki je bila 510-kratnik izpostavljenosti med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan, opazili manjšo viabilnost plodov in večjo pojavnost visceralnih malformacij.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so ugotovili zmanjšano postnatalno rast in razvoj pri podganah, ki so dobivale ertugliflozin od 6. dne gestacije do 21. dne dojenja v odmerku \geq 100 mg/kg/dan (ocenjeni 239-kratnik izpostavljenosti pri človeku med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan na podlagi AUC). Spolno dozorevanje je bilo pri obeh spolih upočasnjeno pri odmerku 250 mg/kg/dan (ocenjeni 620-kratnik ob MRHD 15 mg/dan na podlagi AUC).

V primeru uporabe ertugliflozina pri podganjih mladičih od 21. do 90. postnatalnega dne (to obdobje razvoja ledvic ustreza poznemu drugemu in tretjemu mesecu nosečnosti pri človeku) so ugotovili večjo maso ledvic, razširitev ledvičnega meha in tubulov in mineralizacijo ledvičnih tubulov pri izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC 13-kratnik največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan. Pri izpostavljenosti, ki je bila na podlagi AUC 817-kratnik tiste ob MRHD 15 mg/dan, so opazili vplive na kosti (krajša dolžina stegenice, povečana trabekularna kost stegenice) in zapozneno puberteto. Vplivi na ledvice in kosti po 1-mesečnem obdobju okrevanja niso povsem izginili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza 2910/6 (E464)
laktoza monohidrat
makrogol 3350 (E1521)
triacetin (E1518)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/PVC/PA/Alu pretisni omoti

Pakiranja po 14, 28, 30, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih oмотih.

Pakiranja po 30 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih deljivih pretisnih oмотih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Steglatro 5 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. marec 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 15. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZDRAVILO STEGLATRO 5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Steglatro 5 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje ertugliflozin L-piroglutaminsko kislino, kar ustreza 5 mg ertugliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1267/001 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/002 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/003 (30 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/004 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1267/005 (84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/006 (90 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/013 (98 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

steglatro 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO STEGLATRO 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Steglatro 5 mg tablete
ertugliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA ZDRAVILO STEGLATRO 15 mg

1. IME ZDRAVILA

Steglatro 15 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 15 mg ertugliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1267/007 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/008 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/009 (30 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/010 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1267/011 (84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/012 (90 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1267/014 (98 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

steglatro 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO STEGLATRO 15 mg

1. IME ZDRAVILA

Steglatro 15 mg tablete
ertugliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Steglatro 5 mg filmsko obložene tablete Steglatro 15 mg filmsko obložene tablete ertugliflozin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Steglatro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Steglatro
3. Kako jemati zdravilo Steglatro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Steglatro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Steglatro in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Steglatro

Zdravilo Steglatro vsebuje učinkovino ertugliflozin.

Zdravilo Steglatro spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2).

Za kaj uporabljamo zdravilo Steglatro

- Zdravilo Steglatro znižuje vrednosti krvnega sladkorja pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) s sladkorno boleznijo tipa 2.
- Pomaga lahko tudi pri preprečevanju srčnega popuščanja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.
- Zdravilo Steglatro se lahko uporablja samostojno ali skupaj s kakšnimi drugimi zdravili za zniževanje krvnega sladkorja.
- Med jemanjem zdravila Steglatro se morate še naprej držati načrta prehrane in telesne aktivnosti.

Kako deluje zdravilo Steglatro

Ertugliflozin deluje tako, da zavira beljakovino SGLT2 v ledvicah. To povzroči izločanje krvnega sladkorja v urin.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezensko stanje, pri katerem v telesu ne nastaja dovolj insulina ali pa insulin, ki v telesu nastane, ne deluje tako dobro, kot bi moral. To vodi do visokih vrednosti sladkorja v vaši krvi. V tem primeru lahko to povzroči resne zdravstvene težave, kot so bolezen srca, bolezen ledvic, slepota in slab pretok krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Steglatro

Ne jemljite zdravila Steglatro

- če ste alergični na ertugliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Steglatro in med njegovim jemanjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z ledvicami. Zdravnik bo morda opravil preiskave krvi, da preveri, kako dobro delujejo vaše ledvice.
- če imate ali ste v preteklosti imeli okužbo sečil.
- če imate ali ste v preteklosti imeli glivično okužbo nožnice ali penisa.
- če imate sladkorno bolezen tipa 1. Zdravila Steglatro se ne sme uporabljati za zdravljenje te bolezni, saj lahko pri teh bolnikih poveča tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze.
- če jemljete druga zdravila za sladkorno bolezen; pri določenih zdravilih imate večjo verjetnost za pojav nizkega krvnega sladkorja.
- če obstaja tveganje za dehidracijo (če na primer jemljete tablete, ki povečajo nastajanje urina [diuretike] ali znižajo krvni tlak, ali če ste stari več kot 65 let). Povprašajte, kako lahko preprečite dehidracijo.
- če se pojavi hitro hujšanje, občutek slabosti ali bruhanje, bolečina v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali potu; v teh primerih se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi, kar se pokaže na laboratorijskih preiskavah. Tveganje za razvoj diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali večje potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.

Pomembno je, da si redno pregledujete stopala in upoštevate vse druge nasvete zdravstvenega osebja glede oskrbe stopal.

Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierjevo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

Če se to zdravilo uporablja v kombinaciji z insulinom ali zdravili, ki povečajo izločanje insulina iz trebušne slinavke, lahko pride do nizkega krvnega sladkorja (hipoglikemije). Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek insulina ali drugega zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja tega zdravila boste imeli med jemanjem tega zdravila pozitiven rezultat izvida za prisotnost sladkorja (glukoze) v urinu.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo jemati tega zdravila. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito, če se uporablja pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Steglatro

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte zlasti:

- če jemljete zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretike).
- če jemljete druga zdravila, ki znižujejo sladkor v krvi, kot so insulin ali zdravila, ki povečajo sproščanje insulina iz trebušne slinavke.

Če kaj od navedenega velja za vas (ali če niste prepričani), povejte zdravniku.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali lahko zdravilo Steglatro škoduje nerojenemu otroku. Če ste noseči, se z zdravnikom posvetujte o tem, kako najbolje uravnati krvni sladkor med nosečnostjo. Ne uporabljajte zdravila Steglatro, če ste noseči.

Ni znano, ali zdravilo Steglatro prehaja v materino mleko. Če jemljete zdravilo Steglatro, se z zdravnikom posvetujte o najboljšem načinu za hranjenje dojenčka. Če dojite, ne uporabljajte zdravila Steglatro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vseeno pa jemanje tega zdravila v kombinaciji z insulinom ali zdravili, ki povečajo izločanje insulina iz trebušne slinavke, lahko povzroči preveliko znižanje krvnega sladkorja (hipoglikemijo), kar lahko povzroči simptome, kot so tresenje, potenje in sprememba vida, ter lahko poslabša sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se med jemanjem zdravila Steglatro počutite omotični, ne upravljajte vozil in ne uporabljajte nobenega orodja ali strojev.

Zdravilo Steglatro vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Steglatro vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Steglatro

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

- Začetni odmerek zdravila Steglatro je ena 5-miligramska tableta na dan. Zdravnik bo odločil, ali naj vam odmerek poveča na 15 mg.
- Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je za vas primeren. Odmerka ne spreminjajte, če vam tega ni naročil zdravnik.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite; če imate težave s požiranjem, lahko tableto prelomite ali zdrobite.
- Vzemite eno tableto vsako jutro. Tableto poskusite vzeti ob istem času; to vam bo pomagalo, da je ne boste pozabili vzeti.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Med jemanjem zdravila Steglatro se morate še naprej držati načrta prehrane in telesne aktivnosti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Steglatro, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Steglatro, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Steglatro

Kako ravnati, če pozabite vzeti tableto, je odvisno od tega, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite odmerek zdravila Steglatro takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov isti dan), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Steglatro

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če ga prenehate jemati, se lahko koncentracija krvnega sladkorja zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Diabetična ketoacidoza (redka, pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi") so:

- zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi,
- hitro izgubljanje telesne mase,
- občutek slabosti ali bruhanje,
- bolečina v trebuhu,
- prekomerna žeja,
- hitro in globoko dihanje,
- zmedenost,
- neobičajna zaspanost ali utrujenost,
- sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali potu.

To se lahko pojavi ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. Zdravnik bo morda odločil, da z zdravljenjem z zdravilom Steglatro začasno ali trajno prenehate.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena (neznana pogostnost, pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom (za simptome glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Če opazite katerega koli izmed zgoraj naštetih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Okužba sečil (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Znaki okužbe sečil so:

- pekoč občutek pri uriniranju,
- urin, ki izgleda moten,
- bolečine v medenici ali v sredini hrbta (ko so okužene ledvice).

Čeprav se pojavita občasno, v primeru povišane telesne temperature in krvi v urinu, takoj obvestite zdravnika.

Dehidracija (prevelika izguba vode iz telesa; pogosta, pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Simptomi dehidracije vključujejo:

- suha usta,
- občutek omotičnosti, vrtoglavice ali šibkosti, zlasti ob vstajanju,
- omedlevico.

Verjetnost za dehidracijo je večja:

- če imate težave z ledvicami,
- če jemljete tablete, ki povečajo nastajanje urina (diuretike) ali znižajo krvni tlak,
- če ste stari 65 let ali več.

Nizek krvni sladkor (hipoglikemija; pogosta)

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj morate narediti, če se pojavi kateri od spodaj naštetih simptomov ali znakov. Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek insulina ali drugih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.

Znaki in simptomi nizkega krvnega sladkorja lahko vključujejo:

- glavobol,
- zaspanost,
- razdražljivost,
- lakoto,
- omotico,
- zmedenost,
- potenje,
- občutek živčnosti,
- šibkost,
- hitro bitje srca.

Če opazite katerega koli od zgoraj naštetih neželenih učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki med jemanjem zdravila Steglatro:

Zelo pogosti

- glivična okužba nožnice

Pogosti

- glivične okužbe penisa,
- spremembe uriniranja, vključno z nujno potrebo po pogostejšem uriniranju, večjo količino urina ali uriniranjem ponoči,
- žeja,
- srbenje nožnice,
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v koncentraciji sečnine v krvi,
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v koncentraciji celokupnega in "slabega" holesterola (ki ga imenujemo holesterol v lipoproteinih nizke gostote (LDL-holesterol) – vrsta maščobe v krvi),
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v številu rdečih krvnih celic v krvi (imenovanih hemoglobin).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe, povezane z delovanjem ledvic (na primer pri "kreatininu").

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Steglatro

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za to zdravilo ni posebnih pogojev shranjevanja.

Ne uporabljajte tega zdravila v primeru poškodovane ovojnine ali znakov, ki kažejo, da je bilo pakiranje odprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Steglatro

- Učinkovina je ertugliflozin.
 - Ena tableta Steglatro 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 5 mg ertugliflozina.
 - Ena tableta Steglatro 15 mg filmsko obložena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 15 mg ertugliflozina.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), natrijev karboksimetilškrob (tip A), magnezijev stearat (E470b)
 - Filmska obloga: hipromeloza 2910/6 (E464), laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), makrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172)

Izgled zdravila Steglatro in vsebina pakiranja

- Zdravilo Steglatro 5 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rožnate barve, trikotne oblike, velikosti 6,4 x 6,6 mm, z oznako "701" na eni strani in brez oznake na drugi strani.
- Zdravilo Steglatro 15 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rdeče barve, trikotne oblike, velikosti 9,0 x 9,4 mm, z oznako "702" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Tablete zdravila Steglatro so na voljo v Alu/PVC/PA/Alu pretisnih omotih. Velikosti pakiranj so po 14, 28, 30, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih in 30 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>