

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglatro 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Steglatro 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Steglatro 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση
Κάθε δισκίο περιέχει 28 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Steglatro 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση
Κάθε δισκίο περιέχει 85 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Steglatro 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ροζ χρώματος, διαστάσεων 6,4 x 6,6 mm, τριγωνικού σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «701» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.

Steglatro 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κόκκινου χρώματος, διαστάσεων 9,0 x 9,4 mm, τριγωνικού σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «702» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Steglatro ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς για τους οποίους η χρήση μετφορμίνης θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων.
- επιπροσθέτως σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή του διαβήτη.

(Για αποτελέσματα μελετών σχετικά με συνδυασμούς και επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της ερτουγλιφλοζίνης είναι 5 mg μία φορά ημερησίως. Σε ασθενείς με ανοχή στην ερτουγλιφλοζίνη 5 mg μία φορά ημερησίως, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg μία φορά ημερησίως, εάν χρειάζεται επιπλέον γλυκαιμικός έλεγχος.

Όταν η ερτουγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή με ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή του εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Σε ασθενείς με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη χορήγησης της ερτουγλιφλοζίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν δύο δόσεις του Steglatro την ίδια ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη χορήγησης του Steglatro και σε περιοδική βάση μετέπειτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν συνιστάται η έναρξη χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερο από 60 ml/min/1,73 m² ή με καθαρή κρεατινίνης (CrCl) μικρότερη από 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του Steglatro θα πρέπει να διακόπτεται όταν ο eGFR παραμένει σταθερά μικρότερος από 45 ml/min/1,73 m² ή όταν η CrCl παραμένει σταθερά μικρότερη από 45 ml/min.

Το Steglatro δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (NTΣ) ή σε όσους υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματικό σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης ερτουγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η ερτουγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης ερτουγλιφλοζίνης με βάση την ηλικία. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Steglatro σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ερτουγλιφλοζίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Steglatro θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά ημερησίως το πρωί, με ή χωρίς τροφή. Σε περίπτωση δυσκολιών στην κατάποση, το δισκίο μπορεί να σπαστεί ή να θρυμματιστεί, καθώς πρόκειται για μια φαρμακοτεχνική μορφή άμεσης αποδέσμευσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Steglatro δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Υπόταση/Μείωση ενδαγγειακού όγκου

Η ερτουγλιφλοζίνη προκαλεί ωσμωτική διούρηση, που μπορεί να οδηγήσει σε συστολή του ενδαγγειακού όγκου. Επομένως, ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη χορήγησης του Steglatro (βλ. παράγραφο 4.8), ιδιαιτέρως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (eGFR μικρότερος από 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl μικρότερη από 60 ml/min), σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών), σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία με ιστορικό υπότασης. Πριν από την έναρξη χορήγησης του Steglatro, η κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου θα πρέπει να αξιολογείται και να διορθώνεται εάν ενδείκνυται. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ερτουγλιφλοζίνη επάγει την ωσμωτική διούρηση και αυξάνει την κρεατινίνη του ορού και μειώνει τον eGFR. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού και οι μειώσεις του eGFR ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ. γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών για τους ασθενείς που λαμβάνουν ερτουγλιφλοζίνη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής με ερτουγλιφλοζίνη, έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνια περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2) και περιστατικά έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με ερτουγλιφλοζίνη. Σε έναν αριθμό περιστατικών, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη, με μόνο ήπια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις ερτουγλιφλοζίνης.

Πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξαρτήτως του επιπέδου της γλυκόζης αίματος.

Σε ασθενείς στους οποίους πιθανολογείται ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της αγωγής με ερτουγλιφλοζίνη μόλις σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενή.

Πριν από την έναρξη χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενή που ενδέχεται να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με χαμηλή λειτουργική εφεδρεία των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χαμηλά επίπεδα

C-πεπτιδίου ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη ενηλίκων (latent autoimmune diabetes in adults - LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης οινόπνευματος. Οι αναστολείς του SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της αγωγής με αναστολέα του SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ, ενώ λάμβαναν αγωγή με αναστολέα του SGLT2, δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και αντιμετωπιστεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ερτουγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η ερτουγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αγωγή ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ότι η ΔΚΟ εμφανίζεται συχνά όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του SGLT2.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Σε μια συνεχιζόμενη κλινική μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης που προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε αύξηση περίπου 1,2-1,6 φορές σε περιπτώσεις ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) στους ασθενείς που έλαβαν ερτουγλιφλοζίνη. Έχει παρατηρηθεί επίσης αύξηση σε περιστατικά ακρωτηριασμού κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα του SGLT2. Καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί ένας υποκείμενος μηχανισμός, οι παράγοντες κινδύνου, εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου, για τον ακρωτηριασμό είναι άγνωστοι.

Πριν από την έναρξη χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης, να εξετάζονται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Ως προληπτικά μέτρα, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά η παρακολούθηση των ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο για περιστατικά ακρωτηριασμού και η παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της προληπτικής συστηματικής φροντίδας των ποδιών και της διατήρησης επαρκούς ενυδάτωσης. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με ερτουγλιφλοζίνη σε ασθενείς που αναπτύσσουν περιστατικά που μπορεί να προηγούνται του ακρωτηριασμού, όπως δερματικό έλκος των κάτω άκρων, λοίμωξη, οστεομυελίτιδα ή γάγγραινα.

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Η αποτελεσματικότητα της ερτουγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα είναι μειωμένη σε ασθενείς που έχουν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς δεν υφίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται έναρξη χορήγησης του Steglatro σε ασθενείς με eGFR μικρότερο από 60 ml/min/1,73 m² ή με CrCl μικρότερη από 60 ml/min. Η χορήγηση του Steglatro θα πρέπει να διακόπτεται όταν ο eGFR παραμένει σταθερά μικρότερος από 45 ml/min/1,73 m² ή όταν η CrCl παραμένει σταθερά μικρότερη από 45 ml/min, λόγω μείωσης της αποτελεσματικότητας.

Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως εξής:

- Πριν από την έναρξη χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης και σε περιοδική βάση κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2).
- Πιο συχνά σε ασθενείς με eGFR μικρότερο από 60 ml/min/1,73 m² ή με CrCl μικρότερη από 60 ml/min.

Υπογλυκαιμία με ταυτόχρονη χρήση ινσουλίνης και εκκριταγωγών ινσουλίνης

Η ερτουγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή/και ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ερτουγλιφλοζίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Η ερτουγλιφλοζίνη αυξάνει τον κίνδυνο μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων. Σε δοκιμές με αναστολείς του SGLT2, ασθενείς με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων και μη περιτομηθέντες άνδρες ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή.

Ουρολοιμώξεις

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοιμώξεων. Η συχνότητα εμφάνισης ουρολοιμώξεων δεν ήταν ιδιαίτερος διαφορετική στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg (4,0% και 4,1%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (3,9%). Τα περισσότερα περιστατικά ήταν ήπια ή μέτρια και δεν αναφέρθηκε κάποια σοβαρή περίπτωση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης, όταν χορηγείται αγωγή για πυελονεφρίτιδα ή ουροσφήση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, σε σύγκριση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς. Η ερτουγλιφλοζίνη αναμένεται να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με ερτουγλιφλοζίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, οι ασθενείς που λαμβάνουν Steglatro θα παρουσιάζουν θετικό έλεγχο γλυκόζης στα ούρα τους. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου.

Παρέμβαση στη μέθοδο προσδιορισμού της 1,5-ανυδρογλυκισόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη μέθοδο προσδιορισμού 1,5-AG δεν συνιστάται, καθώς οι μετρήσεις της 1,5-AG είναι μη αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του SGLT2. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου.

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να λειτουργήσει προσθετικά στη διουρητική δράση των διουρητικών και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή/και ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης. Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί

χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ερτουγλιφλοζίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης

Ο μεταβολισμός μέσω των UGT1A9 και UGT2B7 είναι ο πρωτεύων μηχανισμός κάθαρσης για την ερτουγλιφλοζίνη.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας σχεδιασμό μονής δόσης, υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη σιταγλιπτίνη, τη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη ή τη σιμβαστατίνη.

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης (επαγωγέας του UGT και του CYP) μειώνει την AUC και τη C_{max} της ερτουγλιφλοζίνης κατά 39% και 15%, αντιστοίχως. Αυτή η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και επομένως δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Η επίδραση των αναστολέων του UGT στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν έχει μελετηθεί κλινικά, αλλά πιθανή αύξηση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη, λόγω αναστολής του UGT, δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική.

Επιδράσεις της ερτουγλιφλοζίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές, υποδηλώνουν ότι η ερτουγλιφλοζίνη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, της μετφορμίνης και της γλιμεπιρίδης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με ερτουγλιφλοζίνη επέφερε 24% και 19% αύξηση της AUC και της C_{max} της σιμβαστατίνης, αντιστοίχως, και 30% και 16% αύξηση της AUC και της C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης, αντιστοίχως. Ο μηχανισμός για τις μικρές αυξήσεις της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης είναι άγνωστος και δεν πραγματοποιείται μέσω αναστολής των OATP από την ερτουγλιφλοζίνη. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση ερτουγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Με βάση αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα, η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να επηρεάσει την ανάπτυξη και ωρίμανση των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, το Steglatro δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ερτουγλιφλοζίνης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Η ερτουγλιφλοζίνη υπάρχει στο μητρικό γάλα θηλαζόντων αρουραίων και παρουσίασε επιδράσεις στους απογόνους θηλαζόντων αρουραίων. Παρατηρήθηκαν φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις σε νεαρούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Καθώς η ωρίμανση του νεφρού στον άνθρωπο συμβαίνει *in utero* και κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών ζωής, οπότε και ενδέχεται να υπάρξει έκθεση λόγω θηλασμού, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Το Steglatro δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση της ερτουγλιφλοζίνης στη γονιμότητα στον άνθρωπο δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες με πειραματόζωα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Steglatro χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή με ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης και σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών προς αξιολόγηση του Steglatro 5 mg και 15 mg

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας διεξήχθη σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών, διάρκειας 26 εβδομάδων. Η ερτουγλιφλοζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε μία δοκιμή και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε δύο δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα δεδομένα αντανάκλουν την έκθεση 1.029 ασθενών σε ερτουγλιφλοζίνη, με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 25 εβδομάδες. Οι ασθενείς λάμβαναν ερτουγλιφλοζίνη 5 mg (N=519), ερτουγλιφλοζίνη 15 mg (N=510) ή εικονικό φάρμακο (N=515) μία φορά ημερησίως.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ολόκληρο το κλινικό πρόγραμμα ήταν αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων. Σοβαρή διαβητική κετοξέωση εμφανίστηκε σπάνια. Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» για συχνότητες και βλ. παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΚ). Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων* [†]
Συχνές	Βαλανίτιδα από κάντιντα και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των ανδρικών γεννητικών οργάνων* [†]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υπογλυκαιμία* [†]
Σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση* [†]
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Μείωση ενδαγγειακού όγκου* [†]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Αυξημένη ούρηση‡
Όχι συχνές	Δυσουρία, Κρεατινίνη αίματος αυξημένη/Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος [†]
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές	Αιδοιοκολπικός κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Δίψα [§]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Συχνότητα	
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Λιπίδια ορού μεταβληθέντα [†] , Αιμοσφαιρίνη αυξημένη ^{**} , Άζωτο ουρίας αίματος (BUN) αυξημένο ^{††}

* Βλ. Παράγραφο 4.4.

† Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

*† Περιλαμβάνει: πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, πολουρία, αποβολή ούρων αυξημένη και νυκτουρία.

§ Περιλαμβάνει: δίψα και πολυδιψία.

†† Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την αρχική τιμή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως, ήταν για την LDL-C 5,8% και 8,4% έναντι 3,2%, για την ολική χοληστερόλη 2,8% και 5,7% έναντι 1,1%. Ωστόσο, για την HDL-C ήταν 6,2% και 7,6% έναντι 1,9%. Οι διάμεσες ποσοστιαίες μεταβολές από την αρχική τιμή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως, ήταν για τα τριγλυκερίδια -3,9% και -1,7% έναντι 4,5%.

** Η αναλογία των ατόμων που εμφάνισαν τουλάχιστον 1 αύξηση αιμοσφαιρίνης > 2,0 g/dl ήταν υψηλότερη στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg (4,7% και 4,1%, αντιστοίχως) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (0,6%).

††† Η αναλογία των ατόμων που εμφάνισαν οποιαδήποτε αύξηση τιμών BUN \geq 50% και τιμή >ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) ήταν αριθμητικώς υψηλότερη στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και υψηλότερη στην ομάδα 15 mg (7,9% και 9,8%, αντιστοίχως) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (5,1%).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μείωση ενδαγγειακού όγκου

Η ερτουγλιφλοζίνη προκαλεί οσμοτική διούρηση, που μπορεί να οδηγήσει σε συστολή του ενδαγγειακού όγκου και ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη μείωση ενδαγγειακού όγκου. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη μείωση ενδαγγειακού όγκου (αφυδάτωση, ζάλη θέσης, προσυγκοπή, συγκοπή, υπόταση και ορθοστατική υπόταση) ήταν χαμηλή (< 2%) και όχι σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων ερτουγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου. Στις αναλύσεις υποομάδων στην ευρύτερη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, άτομα με eGFR < 60 ml/min/1,73 m², άτομα ηλικίας \geq 65 ετών και άτομα που λάμβαναν διουρητικά, είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μείωσης του ενδαγγειακού όγκου στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα παράγοντα σύγκρισης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Σε άτομα με eGFR < 60 ml/min/1,73 m², η συχνότητα εμφάνισης ήταν 5,1%, 2,6% και 0,5% για τις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και παράγοντα σύγκρισης και για άτομα με eGFR 45 έως < 60 ml/min/1,73 m², η συχνότητα εμφάνισης ήταν 6,4%, 3,7% και 0% αντιστοίχως.

Υπογλυκαιμία

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η συχνότητα εμφάνισης τεκμηριωμένης υπογλυκαιμίας ήταν αυξημένη με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg (5,0% και 4,5%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,9%). Σε αυτόν τον πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 0,4% σε κάθε ομάδα. Όταν η ερτουγλιφλοζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών περιστατικών στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης ήταν 2,6% και στις δύο ομάδες και 0,7% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετορμίνη, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών περιστατικών ήταν 7,2% στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, 7,8% στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και 4,3% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Όταν η ερτουγλιφλοζίνη προστέθηκε στη μετορμίνη και συγκρίθηκε με τη σουλφονουλουρία, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν υψηλότερη για τη σουλφονουλουρία (27%) σε σύγκριση με την ερτουγλιφλοζίνη (5,6% και 8,2% για την ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν ινσουλίνες, σουλφονουλουρία ή μεγλιτινίδες ως βασική φαρμακευτική αγωγή, η τεκμηριωμένη υπογλυκαιμία ήταν 36%, 27% και 36% για την ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, την ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και το εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Διαβητική κετοξέωση

Σε ολόκληρο το κλινικό πρόγραμμα, η κετοξέωση ταυτοποιήθηκε σε 3 από τους 3.409 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και σε 0,0% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με παράγοντα σύγκρισης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κρεατινίνη αίματος αυξημένη/Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος και συμβάματα σχετιζόμενα με τους νεφρούς

Οι αρχικές αυξήσεις της μέσης κρεατινίνης και μειώσεις του μέσου eGFR, σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχόμενης αγωγής. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν μεγαλύτερες μέσες μεταβολές, οι οποίες δεν επέστρεψαν στις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 26. Οι μεταβολές αυτές αναστράφηκαν έπειτα από διακοπή της αγωγής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τους νεφρούς (π.χ. οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική δυσλειτουργία, οξεία προνεφρική ανεπάρκεια) ενδέχεται να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, όπου η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τους νεφρούς ήταν 2,5%, 1,3% και 0,6% σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως.

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Στη συγκεντρωτική ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών, μυκητιασικές λοιμώξεις γυναικείων γεννητικών οργάνων (π.χ. καντιντίαση γεννητικών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη γεννητικών οργάνων, λοίμωξη κόλπου, αιδοιίτιδα, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα) εμφανίστηκαν στο 9,1%, 12% και 3,0% των γυναικών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Στις γυναίκες, διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων συνέβη στο 0,6% και 0% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην ίδια συγκεντρωτική ανάλυση, μυκητιασικές λοιμώξεις ανδρικών γεννητικών οργάνων (π.χ. βαλανίτιδα από κάντιντα, βαλανοποσθίτιδα, λοίμωξη γεννητικών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη γεννητικών οργάνων) εμφανίστηκαν στο 3,7%, 4,2% και 0,4% των ανδρών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Μυκητιασικές λοιμώξεις ανδρικών γεννητικών οργάνων εμφανίστηκαν πιο συχνά σε μη περιτομηθέντες άνδρες. Στους άνδρες, διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων συνέβη στο 0,2% και 0% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε περιτομή (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επέδειξε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα σε μονές από στόματος δόσεις έως 300 mg και σε πολλαπλές δόσεις έως 100 mg ημερησίως επί 2 εβδομάδες. Δεν ταυτοποιήθηκαν δυνητικά οξέα συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, να λαμβάνονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. αφαίρεση του μη απορροφημένου υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, πραγματοποίηση κλινικής παρακολούθησης και εφαρμογή υποστηρικτικής αγωγής) όπως υπαγορεύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενή. Η αφαίρεση της ερτουγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη, Αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), κωδικός ATC: A10BK04.

Μηχανισμός δράσης

Ο SGLT2 είναι ο κυρίαρχος μεταφορέας που είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στην κυκλοφορία. Η ερτουγλιφλοζίνη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του SGLT2. Αναστέλλοντας τον SGLT2, η ερτουγλιφλοζίνη μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση της διηθημένης γλυκόζης και χαμηλώνει το νεφρικό όριο για τη γλυκόζη, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα και όγκος των ούρων

Παρατηρήθηκαν εξαρτώμενες από τη δόση αυξήσεις στην ποσότητα της γλυκόζης που απεκκρίνεται στα ούρα, σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έπειτα από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων ερτουγλιφλοζίνης. Η μοντελοποίηση δόσης-απόκρισης υποδεικνύει ότι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg έχουν ως αποτέλεσμα σχεδόν μέγιστη απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (UGE) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρέχοντας το 87% και το 96% της μέγιστης αναστολής, αντιστοίχως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ερτουγλιφλοζίνης έχουν μελετηθεί σε 7 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, Φάσης 3 κλινικές μελέτες με συμμετοχή 4.863 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένης μίας μελέτης σε 468 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η φυλετική κατανομή ήταν 76,8% Λευκοί, 13,3% Ασιάτες, 5,0% Μαύροι και 4,8% άλλοι. Οι Ισπανόφωνοι ή Λατινόφωνοι ασθενείς αποτελούσαν το 24,2% του πληθυσμού. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 57,8 έτη (εύρος 21 έτη έως 87 έτη), με 25,8% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών και 4,5% ηλικίας ≥ 75 ετών.

Η ερτουγλιφλοζίνη έχει μελετηθεί ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή/και έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Η ερτουγλιφλοζίνη έχει επίσης μελετηθεί σε συνδυασμό με τρέχουσες αγωγές διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης και μιας σουλφονουρίας, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Μονοθεραπεία

Ένα σύνολο 461 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, ανεπαρκώς ελεγχόμενων με δίαιτα και άσκηση, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με ερτουγλιφλοζίνη. Αυτοί οι ασθενείς, που δεν λάμβαναν κάποια βασική αντιπεργλυκαιμική αγωγή, τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή εικονικό φάρμακο, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας του Steglatro*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Εικονικό φάρμακο
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,2	8,4	8,1
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-0,8	-1,0	0,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-1,0 [‡] (-1,2, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4, -0,9)	
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	94,0	90,6	94,2
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-1,8 [‡] (-2,6, -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0, -1,3)	

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιπεργλυκαϊμική φαρμακευτική αγωγή, τον eGFR κατά την έναρξη και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

[‡] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

[§] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

Η ερτουγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη

Ένα σύνολο 621 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης (≥ 1.500 mg/ημέρα), συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή εικονικό φάρμακο, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του Steglatro χρησιμοποιούμενου σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Εικονικό φάρμακο
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,1	8,1	8,2
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	84,9	85,3	84,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή (μονοθεραπεία μετφορμίνης ή μετφορμίνη + κάποιος άλλος αντιυπεργλυκαιμικός παράγοντας, τον eGFR κατά την έναρξη (συνεχής), το στρώμα (stratum) τυχαιοποίησης της εμμηνοπαυσιακής κατάστασης (άνδρες, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γυναίκες που είναι περιεμμηνοπαυσιακές ή < 3 έτη μετεμμηνοπαυσιακές, γυναίκες που είναι ≥ 3 έτη μετεμμηνοπαυσιακές) και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

[‡] p ≤ 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

[§] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

Ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης έναντι της γλιμεπιρίδης ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη

Ένα σύνολο 1.326 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 52 εβδομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Αυτοί οι ασθενείς, που λάμβαναν μονοθεραπεία μετφορμίνης (≥ 1.500 mg/ημέρα), τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή γλιμεπιρίδη, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη. Η χορήγηση γλιμεπιρίδης άρχισε με 1 mg/ημέρα και τιτλοποιήθηκε έως μια μέγιστη δόση των 6 ή 8 mg/ημέρα (εξαρτώμενη από τη μέγιστη εγκεκριμένη δόση σε κάθε χώρα) ή έως μια μέγιστη ανεκτή δόση ή τιτλοποιήθηκε καθοδικά ώστε να αποφευχθεί ή να αντιμετωπιστεί η υπογλυκαιμία. Η μέση ημερήσια δόση της γλιμεπιρίδης ήταν 3,0 mg (Βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 52 από μια ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη του Steglatro έναντι της γλιμεπιρίδης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετφορμίνη*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Γλιμεπιρίδη
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	7,8	7,8	7,8
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	87,9	85,6	86,8
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-3,0	-3,4	0,9
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή (μονοθεραπεία ή διπλή θεραπεία), τον eGFR κατά την έναρξη (συνεχής) και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή. Ο χρόνος αντιμετωπίστηκε ως κατηγορική μεταβλητή.

[‡] Η μη κατωτερότητα δηλώνεται όταν το άνω όριο του 95% Διαστήματος Εμπιστοσύνης (ΔΕ) δύο πλευρών για τη μέση διαφορά είναι μικρότερο από 0,3%.

[§] p < 0,001 σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη.

Παραγοντική μελέτη με ερτουγλιφλοζίνη και σιταγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη

Ένα σύνολο 1.233 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη 100 mg, σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης (≥ 1.500 mg/ημέρα), τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα πέντε σκέλη αγωγής με ενεργό παράγοντα σύγκρισης: ερτουγλιφλοζίνη 5 mg ή 15 mg, σιταγλιπτίνη 100 mg ή σιταγλιπτίνη 100 mg σε συνδυασμό με 5 mg ή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια παραγοντική μελέτη με Steglatro και σιταγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη, σε σύγκριση με μόνο τα μεμονωμένα συστατικά*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Σιταγλιπτίνη 100 mg	Steglatro 5 mg + Σιταγλιπτίνη 100 mg	Steglatro 15 mg + Σιταγλιπτίνη 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Διαφορά από Σιταγλιπτίνη				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Steglatro 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
(μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)					
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Διαφορά από τη Σιταγλιπτίνη				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)
(μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)					

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, τον eGFR κατά την έναρξη και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

[‡] p < 0,001 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

[§] p < 0,001 σε σύγκριση με την αντίστοιχη δόση ερτουγλιφλοζίνης ή σιταγλιπτίνης (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

Η ερτουγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη

Ένα σύνολο 463 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ($\geq 1,500$ mg/ημέρα) και σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή εικονικό φάρμακο, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια μελέτη με Steglatro ως επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Εικονικό φάρμακο
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,1	8,0	8,0
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c < 7%	50 (32,1)[‡]	61 (39,9)[‡]	26 (17,0)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	87,6	86,6	86,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή.

[‡] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία συνδυασμού ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης

Ένα σύνολο 291 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με δίαιτα και άσκηση, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 26 εβδομάδων μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη. Αυτοί οι ασθενείς, που δεν λάμβαναν οποιαδήποτε βασική αντιυπεργλυκαιμική αγωγή, τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg ή ερτουγλιφλοζίνη 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη (100 mg) ή σε εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια μελέτη θεραπείας συνδυασμού ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης*

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg + Σιταγλιπτίνη	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg + Σιταγλιπτίνη	Εικονικό φάρμακο
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,9	9,0	9,0
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-1,2 [‡] (-1,5, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6, -0,9)	
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c <7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	90,8	91,3	95,0
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-2,0 [‡] (-3,0, -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1, -1,1)	

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης και είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη με βάση ένα διαχρονικό μοντέλο που περιλαμβάνει όρους για την αγωγή, τον χρόνο και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

[‡] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

[§] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της ερτουγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε επίσης ξεχωριστά σε μια ειδική μελέτη διαβητικών ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (468 ασθενείς με eGFR \geq 30 έως < 60 ml/min/1,73 m²).

Η μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (95% ΔΕ) των μεταβολών από την έναρξη στην HbA1c ήταν -0,26 (-0,42, -0,11), -0,29 (-0,44, -0,14) και -0,41 (-0,56, -0,27) στις ομάδες εικονικού φαρμάκου, ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και ερτουγλιφλοζίνης 15 mg, αντιστοίχως. Οι μειώσεις της HbA1c στα σκέλη ερτουγλιφλοζίνης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από το εικονικό φάρμακο. Η προκαθορισμένη ανάλυση της γλυκαιμικής αποτελεσματικότητας ήταν συγκεχυμένη λόγω χρήσης μιας απαγορευμένης, ταυτόχρονα χορηγούμενης, αντιυπεργλυκαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. Σε μια επακόλουθη ανάλυση, από την οποία εξαιρέθηκαν εκείνα τα άτομα που χρησιμοποίησαν την απαγορευμένη φαρμακευτική αγωγή, οι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg σχετίστηκαν με διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις στην HbA1c ίσες προς -0,14 (-0,36, 0,08) και -0,33 (-0,55, -0,11).

Γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η ερτουγλιφλοζίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της FPG. Για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως, οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της FPG ήταν 1,92 και 2,44 mmol/l ως μονοθεραπεία, 1,48 και 2,12 mmol/l ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη και 1,40 και 1,74 mmol/l ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη και τη σιταγλιπτίνη.

Ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης επέφερε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της FPG, σε σύγκριση με μόνο σιταγλιπτίνη ή ερτουγλιφλοζίνη ή με εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 ή 15 mg και σιταγλιπτίνης επέφερε σταδιακές μειώσεις της FPG, ίσες προς 0,46 έως 0,65 mmol/l, σε σύγκριση με μόνο ερτουγλιφλοζίνη ή ίσες προς 1,02 έως 1,28 mmol/l, σε

σύγκριση με μόνο σιταγλιπτίνη. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της ερτουγλιφλοζίνης 5 ή 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη ήταν 2,16 και 2,56 mmol/l.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με αρχική HbA1c \geq 8%

Στη μελέτη μονοθεραπείας που διεξήχθη με βασικό σχήμα τη διαίτα και την άσκηση, σε ασθενείς με αρχική HbA1c από 7-10,5%, η υποομάδα των ασθενών στη μελέτη με αρχική HbA1c \geq 8% είχε διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της HbA1c ίσες προς 1,11% και 1,52% με ερτουγλιφλοζίνη 5 ή 15 mg, αντιστοίχως.

Στη μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης ως προστιθέμενης σε μετφορμίνη, σε ασθενείς με αρχική HbA1c από 7,0-10,5%, οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της HbA1c, για την υποομάδα των ασθενών στη μελέτη με αρχική HbA1c \geq 9%, ήταν 1,31% και 1,43% με ερτουγλιφλοζίνη 5 και 15 mg, αντιστοίχως.

Στη μελέτη των ασθενών που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετφορμίνη και με αρχική HbA1c από 7,5-11,0%, μεταξύ της υποομάδας ασθενών με αρχική HbA1c \geq 10%, ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg με σιταγλιπτίνη επέφερε μειώσεις της HbA1c ίσες προς 2,35% και 2,66%, σε σύγκριση με μειώσεις ίσες προς 2,10%, 1,30% και 1,82% για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και για τη σιταγλιπτίνη μόνο, αντιστοίχως.

Μεταγευματική γλυκόζη

Στη μελέτη μονοθεραπείας, οι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 και 15 mg επέφεραν στατιστικά σημαντικές, διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της PPG 2 ωρών, ίσες προς 3,83 και 3,74 mmol/l.

Αρτηριακή πίεση

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες 26 εβδομάδων, η ερτουγλιφλοζίνη μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ). Για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg, οι στατιστικά σημαντικές, διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της ΣΑΠ κυμάνθηκαν από 2,9 mmHg έως 3,7 mmHg και από 1,7 mmHg έως 4,5 mmHg, αντιστοίχως.

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη 52 εβδομάδων έναντι της γλιμεπιρίδης, οι μειώσεις της ΣΑΠ από την αρχική τιμή ήταν 2,2 mmHg και 3,8 mmHg για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως, ενώ τα άτομα που λάμβαναν αγωγή με γλιμεπιρίδη είχαν αύξηση της ΣΑΠ από την αρχική τιμή ίση προς 1,0 mmHg.

Ανάλυση υποομάδων

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c παρατηρήθηκαν σε υποομάδες οριζόμενες από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, την εθνότητα, τη γεωγραφική περιοχή, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) κατά την έναρξη, την HbA1c κατά την έναρξη και τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ερτουγλιφλοζίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον σακχαρώδη διαβήτη Τύπου II (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενική εισαγωγή

Η φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η μέση AUC και C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα ήταν 398 ng·hr/ml και 81 ng/ml, αντιστοίχως, με αγωγή 5 mg ερτουγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως και 1.193 ng·hr/ml και 268 ng/ml, αντιστοίχως, με αγωγή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 4 έως 6 ημέρες δοσολογίας μία φορά ημερησίως με ερτουγλιφλοζίνη. Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επιδεικνύει εξαρτώμενη από τον χρόνο φαρμακοκινητική και συσσωρεύεται στο πλάσμα έως 10-40% έπειτα από πολλαπλή δοσολογία.

Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση από στόματος μονής δόσης 5 mg και 15 mg ερτουγλιφλοζίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεσος T_{max}) της ερτουγλιφλοζίνης εμφανίζονται 1 ώρα μετά τη δόση υπό συνθήκες νηστείας. Η C_{max} και η AUC της ερτουγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξάνονται κατά τρόπο ανάλογο ως προς τη δόση, έπειτα από μονές δόσεις από 0,5 mg έως 300 mg και έπειτα από πολλαπλές δόσεις από 1 mg έως 100 mg. Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ερτουγλιφλοζίνης, έπειτα από χορήγηση μιας δόσης των 15 mg, είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση ερτουγλιφλοζίνης μαζί με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας, μειώνει τη C_{max} της ερτουγλιφλοζίνης κατά 29% και παρατείνει τον T_{max} κατά 1 ώρα, αλλά δεν μεταβάλλει την AUC σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και η ερτουγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή. Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγούνταν ανεξαρτήτως των γευμάτων.

Η ερτουγλιφλοζίνη αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης της ερτουγλιφλοζίνης, έπειτα από ενδοφλέβια δόση, είναι 86 l. Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 93,6% και είναι ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων ερτουγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η αναλογία συγκεντρώσεων ερτουγλιφλοζίνης στο αίμα και στο πλάσμα είναι 0,66.

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT1, OAT3), των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT1, OCT2) ή των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός είναι ο πρωτεύων μηχανισμός κάθαρσης για την ερτουγλιφλοζίνη. Η κύρια μεταβολική οδός για την ερτουγλιφλοζίνη είναι η διαμεσολαβούμενη από τις UGT1A9 και UGT2B7 O-γλυκουρονίδωση προς δύο γλυκουρονίδια που είναι φαρμακολογικά ανενεργά σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Ο διαμεσολαβούμενος από CYP (οξειδωτικός) μεταβολισμός της ερτουγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (12%).

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση πλάσματος έπειτα από μια ενδοφλέβια δόση των 100 μg ήταν 11 l/hr. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εκτιμήθηκε ότι είναι 17 ώρες, με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Έπειτα από χορήγηση ενός από στόματος διαλύματος [14 C]-ερτουγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, περίπου 41% και 50% της σχετικής με το φάρμακο ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντιστοίχως. Μόνο το 1,5% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη ερτουγλιφλοζίνη στα ούρα και το 34% ως αμετάβλητη ερτουγλιφλοζίνη στα κόπρανα, γεγονός το οποίο πιθανόν οφείλεται σε χολική απέκκριση των γλυκουρονιδικών μεταβολιτών και σε επακόλουθη υδρόλυση προς τη μητρική ένωση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακολογίας Φάσης 1 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από τον eGFR), έπειτα από χορήγηση μονής δόσης 15 mg ερτουγλιφλοζίνης, οι μέσες αυξήσεις της AUC της ερτουγλιφλοζίνης ήταν $\leq 1,7$ φορές, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτές οι αυξήσεις της AUC της ερτουγλιφλοζίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις τιμές C_{max} της ερτουγλιφλοζίνης μεταξύ των ομάδων διαφορετικής νεφρικής λειτουργίας. Η

24-ωρη απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα ελαττώθηκε αυξανόμενης της σοβαρότητας της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4.). Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάστηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (με βάση την ταξινόμηση κατά Child-Pugh) δεν προκάλεσε αύξηση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη. Η AUC της ερτουγλιφλοζίνης μειώθηκε κατά περίπου 13% και η C_{max} μειώθηκε κατά περίπου 21%, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτή η μείωση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με Child-Pugh τάξης C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάστηκε σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με ερτουγλιφλοζίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου και της φυλής

Με βάση μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο και η φυλή δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro αξιολόγηση της ερτουγλιφλοζίνης

Σε *in vitro* μελέτες, η ερτουγλιφλοζίνη και τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν ανέστειλαν ούτε αδρανοποίησαν τα CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ή 3A4 και δεν προκάλεσαν την επαγωγή των CYP 1A2, 2B6 ή 3A4. Η ερτουγλιφλοζίνη και τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν ανέστειλαν τη δράση των UGT 1A6, 1A9 ή 2B7 *in vitro*. Η ερτουγλιφλοζίνη ήταν ασθενής αναστολέας των UGT 1A1 και 1A4 *in vitro* σε υψηλότερες συγκεντρώσεις που δεν είναι κλινικά σημαντικές. Τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν είχαν επίδραση σε αυτά τα ισόμορφα. Συνολικά, δεν είναι πιθανό η ερτουγλιφλοζίνη να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων που αποβάλλονται από αυτά τα ένζυμα.

Η ερτουγλιφλοζίνη ή τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν αναστέλλουν σε σημαντικό βαθμό τους μεταφορείς P-gp, OCT2, OAT1 ή OAT3 ή τα πολυπεπτιδία μεταφοράς OATP1B1 και OATP1B3 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις *in vitro*. Συνολικά, δεν είναι πιθανό η ερτουγλιφλοζίνη να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, οξείας τοξικότητας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Γενική τοξικότητα

Μελέτες από στόματος τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους επί έως 13, 26 και 39 εβδομάδες, αντιστοίχως. Σημεία τοξικότητας, που θεωρήθηκαν ανεπιθύμητα, παρατηρήθηκαν γενικά σε εκθέσεις μεγαλύτερες από ή ίσες προς 77 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο (AUC), στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 15 mg/ημέρα. Το μεγαλύτερο ποσοστό τοξικότητας ήταν σύμφωνο με τη φαρμακολογία που συνδέεται με την απώλεια γλυκόζης στα ούρα και περιλάμβανε μειωμένο σωματικό βάρος και σωματικό λίπος, αυξημένη κατανάλωση τροφής, διάρροια, αφυδάτωση, μειωμένη γλυκόζη ορού και αυξήσεις σε άλλες παραμέτρους του ορού, που αντικατοπτρίζουν τον αυξημένο πρωτεϊνικό μεταβολισμό, τη γλυκονογένεση και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καθώς και ουρικές μεταβολές, όπως πολουρία, γλυκοζουρία και ασβεστιουρία. Μεταβολές ορατές με το μικροσκόπιο, που σχετίζονταν με τη γλυκοζουρία ή/και την ασβεστιουρία και οι οποίες παρατηρήθηκαν μόνο σε τρωκτικά, περιλάμβαναν διάταση νεφρικών σωληναρίων, υπερτροφία της

σπειροειδούς ζώνης στα επινεφρίδια (ποντικοί) και αυξημένο σπογγώδες οστό (ποντικοί). Εκτός της έμεσης, δεν υπήρξαν ευρήματα ανεπιθύμητης τοξικότητας σε σκύλους σε δόσεις ίσες προς 379 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο (AUC), στην MRHD των 15 mg/ημέρα.

Καρκινογένεση

Στη 2-ετή μελέτη καρκινογονικότητας σε ποντικούς, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε μέσω σίτισης από στόματος σε δόσεις των 5, 15 και 40 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενα με την ερτουγλιφλοζίνη νεοπλασματικά ευρήματα σε δόσεις έως 40 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 41 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Στη 2-ετή μελέτη καρκινογονικότητας σε αρουραίους, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε μέσω σίτισης από στόματος σε δόσεις των 1,5, 5 και 15 mg/kg/ημέρα. Τα σχετιζόμενα με την ερτουγλιφλοζίνη νεοπλασματικά ευρήματα περιλάμβαναν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθους φαιοχρωμοκυττώματος του μυελού των επινεφριδίων σε αρσενικούς αρουραίους σε δόση 15 mg/kg/ημέρα. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε σε δυσανορρόφηση υδατανθράκων που οδηγεί σε μεταβληθείσα ομοιόσταση ασβεστίου και δεν θεωρήθηκε σχετική με κίνδυνο για τον άνθρωπο. Το επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (no-observed-effect level, NOEL) για τη νεοπλασία ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 16 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα).

Μεταλλαξιολογία

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος, με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση στις δοκιμές μικροβιακής αναστροφής μετάλλαξης, *in vitro* κυτταρογενετικής (λεμφοκύτταρα ανθρώπου) και *in vivo* μικροπυρήνων αρουραίου.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Στη μελέτη γονιμότητας και εμβρυικής ανάπτυξης αρουραίων, χορηγήθηκε ερτουγλιφλοζίνη σε δόσεις 5, 25 και 250 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα με δόσεις 250 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 386 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση συγκρίσεις της AUC). Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επηρέασε αρνητικά τις εκβάσεις ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, σε εκθέσεις της μητέρας που ήταν ίσες προς 239 και 1.069 φορές, αντιστοίχως, την έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Σε μια τοξική για τη μητέρα δόση σε αρουραίους (250 mg/kg/ημέρα), παρατηρήθηκαν χαμηλότερη βιωσιμότητα εμβρύου και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σπλαγγχικής δυσπλασίας σε έκθεση της μητέρας που ήταν ίση προς 510 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα.

Στη μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκε μειωμένη μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε ερτουγλιφλοζίνη από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 21 της γαλουχίας σε δόση ≥ 100 mg/kg/ημέρα (εκτιμώμενη ως ίση προς 239 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Η γενετική ωρίμανση καθυστέρησε και στα δύο φύλα με δόση 250 mg/kg/ημέρα (εκτιμώμενη ως ίση προς 620 φορές την MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC).

Όταν η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα (postnatal day, PND) 21 έως την PND 90, μια περίοδος ανάπτυξης των νεφρών που αντιστοιχεί στο τέλος του δεύτερου και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν αυξημένα βάρη των νεφρών, διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων και ασβεστοποίηση των νεφρικών σωληναρίων σε έκθεση ίση προς 13 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Επιδράσεις στα οστά (μικρότερο μήκος μηριαίου οστού, αυξημένο δοκιδώδες οστό στο μηριαίο οστό), καθώς και επιδράσεις καθυστερημένης ήβης, παρατηρήθηκαν σε έκθεση ίση προς 817 φορές την MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Οι επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά δεν αναστράφηκαν πλήρως μετά από την περίοδο ανάνηψης του 1 μήνα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο (Τύπου Α)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη 2910/6 (E464)
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Τριακετίνη (E1518)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες Alu/PVC/PA/Alu.
Συσκευασίες των 14, 28, 30, 84, 90 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες.
Συσκευασίες των 30x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Steglatro 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ STEGLATRO 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglatro 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ερτουγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1267/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/003 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/004 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/005 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/006 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/013 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Steglatro 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ STEGLATRO 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglatro 5 mg δισκία
ερτουγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ STEGLATRO 15 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglatro 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ερτουγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1267/007 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/008 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/009 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/010 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/011 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/012 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1267/014 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Steglatro 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ STEGLATRO 15 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglatro 15 mg δισκία
ερτουγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Steglatro 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Steglatro 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ερτουγλιφλοζίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Steglatro και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Steglatro
3. Πώς να πάρετε το Steglatro
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Steglatro
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Steglatro και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Steglatro

Το Steglatro περιέχει τη δραστική ουσία ερτουγλιφλοζίνη.

Το Steglatro είναι ένα μέλος μιας ομάδας φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2).

Ποια είναι η χρήση του Steglatro

- Το Steglatro μειώνει τα επίπεδα του σακχάρου αίματος σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με διαβήτη τύπου 2.
- Το Steglatro μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με κάποια άλλα φάρμακα που μειώνουν το σάκχαρο αίματος.
- Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησης σας ενώ παίρνετε το Steglatro.

Πώς δρα το Steglatro

Η ερτουγλιφλοζίνη δρα αναστέλλοντας την πρωτεΐνη SGLT2 στους νεφρούς σας. Αυτό προκαλεί την απομάκρυνση του σακχάρου αίματος στα ούρα σας.

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός σας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή η ινσουλίνη που παράγει ο οργανισμός σας δεν δρα τόσο σωστά όσο θα έπρεπε. Ο οργανισμός σας μπορεί επίσης να παράγει πάρα πολύ σάκχαρο. Όταν συμβαίνει αυτό, το σάκχαρο

(γλυκόζη) συσσωρεύεται στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα όπως καρδιοπάθεια, νεφροπάθεια, τύφλωση και κακή κυκλοφορία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Steglatro

Μην πάρετε το Steglatro:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ερτουγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε και ενώ παίρνετε το Steglatro, εάν:

- έχετε νεφρικά προβλήματα.
- έχετε ή είχατε λοιμώξεις του κόλπου ή του πέους από ζυμομύκητες.
- είχατε κάποτε σοβαρή καρδιοπάθεια ή είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- έχετε διαβήτη τύπου 1. Το Steglatro δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αγωγή αυτής της κατάστασης.
- παίρνετε άλλα φάρμακα για τον διαβήτη. Είναι πιο πιθανό να εμφανίσετε χαμηλό σάκχαρο αίματος με ορισμένα φάρμακα.
- ενδέχεται να βρίσκεστε σε κίνδυνο αφυδάτωσης (για παράδειγμα, εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων [διουρητικά] ή ελατώνουν την αρτηριακή πίεση ή εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών). Ζητήστε πληροφορίες σχετικά με τρόπους αποτροπής της αφυδάτωσης.
- εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, έχετε τάση για έμετο ή είστε αδιάθετος/η, έχετε πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να αποτελούν ένα σημείο «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη, λόγω των αυξημένων επιπέδων «κετονοσωμάτων» στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνονται σε εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης ενδέχεται να αυξηθεί εξαιτίας παρατεταμένης νηστείας, υπερβολικής κατανάλωσης οινοπνεύματος, αφυδάτωσης, ξαφνικών μειώσεων της δόσης ινσουλίνης ή μεγαλύτερης ανάγκης για ινσουλίνη λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- είχατε ακρωτηριασμό κάτω άκρων

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε οποιεσδήποτε άλλες συμβουλές σχετικά με την φροντίδα των ποδιών και την επαρκή ενυδάτωση που παρέχονται από τον επαγγελματία υγείας σας. Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες πληγές ή αποχρωματισμό, ή εάν αισθανθείτε οποιαδήποτε ευαισθησία ή πόνο στα πόδια σας. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η λήψη της ερτουγλιφλοζίνης μπορεί να συνέβαλε στην αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρων (κυρίως του δακτύλου).

Όταν το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, μπορεί να εμφανιστεί χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία). Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης σας ή άλλου φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Γλυκόζη στα ούρα

Λόγω του τρόπου δράσης αυτού του φαρμάκου, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου (γλυκόζης) ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Steglatro

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά).
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μειώνουν το σάκχαρο στο αίμα σας, όπως ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Steglatro μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου του αίματός σας ενώ είστε έγκυος. Μην χρησιμοποιείτε το Steglatro εάν είστε έγκυος.

Δεν είναι γνωστό εάν το Steglatro μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο θρέψης του μωρού σας εάν παίρνετε το Steglatro. Μην χρησιμοποιείτε το Steglatro εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η λήψη αυτού του φαρμάκου, σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, ενδέχεται να προκαλέσει την πτώση του σακχάρου αίματος σε πολύ χαμηλά επίπεδα (υπογλυκαιμία), γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και αλλαγή στην όραση και ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγήσετε ή χειριστείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθανθείτε ζάλη ενώ παίρνετε το Steglatro.

Το Steglatro περιέχει λακτόζη

Το Steglatro περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Steglatro

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η δόση έναρξης του Steglatro είναι ένα δισκίο των 5 mg κάθε ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα αυξήσει τη δόση σας σε 15 mg.
- Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή δόση για εσάς. Μην αλλάξετε τη δόση σας εκτός εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας.

Παίρνοντας αυτό το φάρμακο

- Καταπιείτε το δισκίο. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση, το δισκίο μπορεί να σπαστεί ή να θρυμματιστεί.
- Πάρτε ένα δισκίο κάθε πρωί. Προσπαθήστε να το παίρνετε την ίδια ώρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο σας με ή χωρίς τροφή.
- Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησής σας ενώ παίρνετε το Steglatro.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Steglatro από την κανονική

Εάν πάρετε πολύ μεγάλη ποσότητα Steglatro, απευθυνθείτε αμέσως σε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Steglatro

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που χάσατε και επιστρέψτε στο κανονικό σας πρόγραμμα.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Steglatro

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας μπορεί να αυξηθούν εάν σταματήσετε το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως, εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαβητική κετοξέωση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλ. επίσης την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

- αυξημένα επίπεδα «κετονοσωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- τάση για έμετο ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας

Αυτό ενδέχεται να συμβεί ανεξαρτήτως του επιπέδου της γλυκόζης αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή σας με το Steglatro.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αφυδάτωση (απώλεια υπερβολικής ποσότητας νερού από το σώμα σας, συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ανθρώπους)

Τα συμπτώματα της αφυδάτωσης περιλαμβάνουν:

- ξηροστομία

- αίσθηση ζάλης, τάση για λιποθυμία ή αίσθηση αδυναμίας, ιδιαίτερος όταν βρίσκεστε σε όρθια στάση
- λιποθυμία

Ενδέχεται να είναι πιο πιθανό να υποστείτε αφυδάτωση εάν:

- έχετε νεφρικά προβλήματα
- παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων σας (διουρητικά) ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση
- είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι

Χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία, συχνή)

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει πώς να αντιμετωπίσετε το χαμηλό σάκχαρο αίματος και τι να κάνετε εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα ή σημεία. Ο γιατρός ενδέχεται να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης σας ή άλλου φαρμάκου για τον διαβήτη.

Τα σημεία και συμπτώματα του χαμηλού σακχάρου αίματος ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- κεφαλαλγία
- υπνηλία
- ευερεθιστότητα
- πείνα
- ζάλη
- σύγχυση
- εφίδρωση
- αίσθημα νευρικότητας
- αδυναμία
- ταχυπαλμία

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν παίρνετε το Steglatro:

Πολύ συχνές

- λοίμωξη του κόλπου από ζυμομύκητες (κολπική μυκητίαση)

Συχνές

- λοιμώξεις του πέους από ζυμομύκητες
- μεταβολές στην ούρηση, συμπεριλαμβανομένης επείγουσας ανάγκης για ούρηση πιο συχνά, σε μεγαλύτερες ποσότητες ή τη νύχτα
- δίψα
- φαγούρα στον κόλπο
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ουρίας στο αίμα σας
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ολικής και κακής χοληστερόλης (ονομάζεται LDL – ένας τύπος λιπιδίων στο αίμα σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (ονομάζεται αιμοσφαιρίνη)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (όπως η «κρεατινίνη»)
- επώδυνη ούρηση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Steglatro

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη ή εμφανίζει σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Steglatro

- Η δραστική ουσία είναι η ερτουγλιφλοζίνη.
 - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Steglatro 5 mg περιέχει 5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ).
 - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Steglatro 15 mg περιέχει 15 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2), καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου άμυλο (Τύπου Α), στεατικό μαγνήσιο (E470b).
 - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: υπρομελλόζη 2910/6 (E464), μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), τριακετίνη (E1518), διοξειδίο τιτανίου (E171), ερυθρό οξειδίο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Steglatro και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Steglatro 5 mg είναι ροζ χρώματος, διαστάσεων 6,4 x 6,6 mm, τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη «701» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Steglatro 15 mg είναι κόκκινου χρώματος, διαστάσεων 9,0 x 9,4 mm, τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη «702» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.

Το Steglatro είναι διαθέσιμο σε κυψέλες Alu/PVC/PA/Alu. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 14, 28, 30, 84, 90 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες και 30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ερτουγλιφλοζίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα μίας συνεχιζόμενης κλινικής μελέτης της ερτουγλιφλοζίνης που προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, υποδεικνύουν μια αύξηση περίπου 1,2-1,6 φορές του κινδύνου ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) σε ασθενείς που έλαβαν ερτουγλιφλοζίνη. Ένας αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμών με ερτουγλιφλοζίνη υποστηρίζεται επίσης από τα ευρείας κλίμακας δεδομένα για την ασφάλεια. Οι υπάρχουσες πληροφορίες στην ΠΧΠ “έχει παρατηρηθεί αύξηση σε περιστατικά ακρωτηριασμού κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα του SGLT2” δεν είναι επαρκείς. Επομένως δεν είναι αποδεκτή η αναμονή μέχρι το 2020 της κατάθεσης των τελικών αποτελεσμάτων της MK-8835-004/B1521021 μελέτης. Η Παράγραφος 4.4 για τους ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων θα πρέπει επομένως να αναθεωρηθεί και το φύλλο οδηγιών πρέπει να ενημερωθεί σύμφωνα με την ΠΧΠ.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ερτουγλιφλοζίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ερτουγλιφλοζίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.