

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką zawiera kwas L-piroglutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 5 mg ertugliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką zawiera kwas L-piroglutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 15 mg ertugliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką)

Steglatro 5 mg, tabletki powlekane

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

Steglatro 15 mg, tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Steglatro jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 pomocniczo wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych:

- w monoterapii, gdy leczenie metforminą uznaje się za niewłaściwe ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań dotyczące leczenia skojarzonego, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz badanych populacji pacjentów, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Pominięta dawka

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z oszacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) mniejszym niż 45 ml/min/1,73 m² lub klirensiem kreatyniny (ang. CrCl, creatinine clearance) mniejszym niż 45 ml/min (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², leczenie produktem leczniczym Steglatro należy rozpocząć od podawania dawki wynoszącej 5 mg, którą w razie potrzeby należy zwiększyć do 15 mg w celu kontroli glikemii.

Skuteczność działania hipoglikemizującego ertugliflozyny jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych leków o działaniu hipoglikemizującym (patrz punkt 4.4).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglatro, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 30 ml/min.

Nie należy stosować produktu leczniczego Steglatro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) oraz u pacjentów dializowanych, ponieważ nie ma danych klinicznych potwierdzających skuteczność u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki ertugliflozyny w zależności od wieku. Należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu leczniczego Steglatro nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Może to spowodować zwiększenie ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. DKA, diabetic ketoacidosis) u tych pacjentów.

Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

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

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

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

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

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

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie ertugliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

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

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

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

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV (ang. eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), prowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, zgłaszano przypadki nieurazowych amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp), występujących z częstością 2% (0,57 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, 2,1% (0,60 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 15 mg i 1,6% (0,47 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania amputacji w obrębie kończyn dolnych wyniosła 0,75 i 0,96 w porównaniu z 0,74 zdarzeń na 100 pacjentolat odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i ertugliflozyny w dawce 15 mg w porównaniu z placebo. W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 prowadzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Nie wiadomo, czy jest to działanie wspólne dla całej klasy terapeutycznej. Pacjentom z cukrzycą należy udzielić porady w sprawie zasad rutynowej profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Steglatro u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej wartości 45 ml/min. Ze względu na zmniejszoną skuteczność należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglatro, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 30 ml/min.

Zaleca się następujące monitorowanie czynności nerek:

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

Hipoglikemia podczas jednoczesnego stosowania insuliny i leków zwiększających wydzielanie insuliny

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczopochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były podobne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niewydolność serca

Nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association).

Badania laboratoryjne moczu

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

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

Nie zaleca się monitorowania stopnia kontroli glikemii przy pomocy oznaczenia 1,5-AG z tego względu, że pomiary stężenia 1,5-AG nie są wiarygodnym odzwierciedleniem stopnia kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących leki zawierające inhibitory SGLT2. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

Laktoza

Produkt leczniczy Steglatro zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

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

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ertugliflozyny

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

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

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny (induktora 5'-difosfo-glukuronozylotransferazy urydyny [ang. UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase] oraz cytochromu P450 [ang. CYP, cytochrome P450]) powoduje zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. AUC, area under the concentration-time curve) i maksymalnego stężenia w osoczu (ang. C_{max} , maximum plasma concentration) ertugliflozyny odpowiednio o 39% i 15%. To zmniejszenie ekspozycji nie jest uznawane za istotne klinicznie i z tego względu nie zaleca się modyfikacji dawki. Nie oczekuje się, aby inne induktory (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) miały istotny klinicznie wpływ na produkt leczniczy.

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

Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny oceniono w 7 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny produkt porównawczy, w których wzięło udział łącznie 3409 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg. Dodatkowo bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w badaniu VERTIS CV (patrz punkt 5.1) prowadzonym z udziałem łącznie 5493 pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, w którym średni czas trwania ekspozycji wynosił 2,9 lat.

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w całym programie badań klinicznych były: zakażenia dróg moczowych, zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych. Ciężkie DKA występowało rzadko (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną otrzymującą aktywny produkt porównawczy oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.

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

§ W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.

¶ W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg oraz 15 mg w porównaniu z placebo średnie zmiany procentowe w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (ang. LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol) wynosiły odpowiednio 5,8% i 8,4% w porównaniu z 3,2%; stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło odpowiednio 2,8%, 5,7% w porównaniu z 1,1%; jednakże stężenia cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol,) wynosiły odpowiednio 6,2% i 7,6% w porównaniu z 1,9%. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo, mediana zmian procentowych w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio -3,9% -1,7% oraz 4,5%.

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

¶¶ Odsetek osób, u których kiedykolwiek wykazano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (ang. BUN, blood urea nitrogen) o $\geq 50\%$ i wartość BUN przekraczającą górną granicę normy ($> \text{GGN}$), był liczbowo większy w grupie stosującej ertugliflozynę w dawce 5 mg i większy w grupie przyjmującej dawkę 15 mg (odpowiednio 7,9% i 9,8%) w porównaniu z grupą placebo (5,1%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości. Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, stan przedomdleniowy, omdlenie, niedociśnienie tętnicze i niedociśnienie ortostatyczne) była niska ($< 2\%$) i nie różniła się znacząco między grupami otrzymującymi ertugliflozynę a grupami otrzymującymi placebo. Analizy dotyczące podgrup pacjentów z obszerniejszego zestawienia danych z badań fazy 3 wykazały, że u pacjentów z $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz u pacjentów stosujących leki moczopędne częstość występowania zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej była wyższa w grupach stosujących ertugliflozynę w porównaniu z grupami porównawczymi (patrz punkty 4.2i 4.4). U pacjentów z $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ częstość występowania w grupach stosujących ertugliflozynę 5 mg, ertugliflozynę 15 mg i leczenie porównawcze wynosiła odpowiednio 5,1%, 2,6%, i 0,5%, a w przypadku pacjentów z eGFR wynoszącym od 45 do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ częstość występowania wynosiła odpowiednio 6,4%, 3,7%, i 0%.

Hipoglikemia

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

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

W badaniach cząstkowych VERTIS CV, częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii wynosiła 39,4%, 38,9% i 37,5% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo, gdy ertugliflozynę dodano do insuliny podawanej z metforminą lub bez metforminy. Gdy ertugliflozynę dodano do pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 7,3%, 9,3% i 4,2% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo. Gdy ertugliflozynę dodano do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 20%, 26,5% i 14,5% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniu VERTIS CV, kwasicę ketonową stwierdzono u 19 (0,3%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 2 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo. W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną, kwasicę ketonową stwierdzono u 3 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0 (0%) pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4).

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

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

W badaniu VERTIS CV, leczenie ertugliflozyną wiązało się z początkowym zmniejszeniem średniej wartości eGFR (w 6. tygodniu, -2,7, -3,8 i -0,4 ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg i w grupie placebo), a następnie z powrotem do wartości wyjściowej. Długotrwałe kontynuowanie leczenia ertugliflozyną wiązało się z wolniejszym spadkiem wartości eGFR w porównaniu z placebo (do 260. tygodnia).

W badaniu VERTIS CV, częstość występowania działań niepożądanych związanych z nerkami (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność przednerkowa) wynosiła odpowiednio 4,2%, 4,3% i 4,7% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w całej populacji; oraz 9,7%, 10% i 10,2% odpowiednio u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w grupie pacjentów z eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

W zbiorczej analizie danych z trzech badań klinicznych z grupą kontrolną placebo zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych (np. zakażenie drożdżakowe narządów płciowych, zakażenia grzybicze narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy) występowały u odpowiednio 9,1%, 12% i 3% kobiet leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Wśród kobiet zakończenie leczenia z powodu grzybiczych zakażeń narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,6% i 0% pacjentek leczonych ertugliflozyną i placebo (patrz punkt 4.4).

W tej samej zbiorczej analizie danych zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych (np. drożdżakowe zapalenie żołądździ, zapalenie żołądździ i napletka, zakażenie narządów płciowych,

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

Zakażenia dróg moczowych

W badaniu VERTIS CV, zakażenia dróg moczowych występowały u 12,2%, 12% i 10,2% pacjentów leczonych odpowiednio ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń dróg moczowych wynosiła odpowiednio 0,9%, 0,4% i 0,8% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną częstość występowania zakażeń dróg moczowych wyniosła 4% i 4,1% w grupach otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg oraz 3,9% w grupach otrzymujących placebo. Działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie zgłoszono żadnych ciężkich przypadków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Wydalanie glukozy z moczem i objętość moczu

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią integralne części leczenia cukrzycy typu 2.

Badano ertugliflozynę stosowaną w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, sitagliptyną, pochodną sulfonilomocznika, insuliną (z metforminą lub bez metforminy), metforminą podawaną z sitagliptyną, metforminą podawaną z pochodną sulfonilomocznika oraz w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem). Przeprowadzono również badania ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

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

Dodatkowo przeprowadzono badanie oceniające wpływ na układ sercowo-naczyniowy (ang. VERTIS CV). Do badania VERTIS CV włączono 8246 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, w tym 1776 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Badanie VERTIS CV obejmowało również badania cząstkowe mające na celu ocenę skuteczności kontroli glikemii i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny dodanej do innego leczenia stosowanego w celu poprawy kontroli glikemii.

Kontrola glikemii

Monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą

Łącznie 621 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą w monoterapii (≥ 1500 mg/dobę) uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo dla ertugliflozyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą*

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

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

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wcześniej stosowanego produktu leczniczego o działaniu hipoglikemizującym, wyjściowej wartości eGFR, grupy randomizacyjnej określonej na podstawie statusu menopauzy i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

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

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

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

Tabela 4: Wyniki w 52. tygodniu uzyskane w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą produkt leczniczy porównujący ertugliflozynę z glibepirydem jako leczenie uzupełniające u pacjentów, których glikemia jest niedostatecznie kontrolowana w wyniku terapii metforminą*

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

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

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wcześniej stosowanego produktu leczniczego o działaniu hipoglikemizującym, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną

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

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

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

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

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wcześniej stosowanego produktu leczniczego o działaniu hipoglikemizującym, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] p < 0,001 w porównaniu z placebo.

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

Terapia skojarzona z zastosowaniem ertugliflozyny i sitagliptyny

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

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

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

	Ertugliflozyna 5 mg + Sitagliptyna	Ertugliflozyna 15 mg + Sitagliptyna	Placebo
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

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

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana na podstawie punktu czasowego oraz interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

‡ p < 0,001 w porównaniu z placebo.

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

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy)

W trwającym 18 tygodni randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu cząstkowym VERTIS CV dotyczącym kontroli glikemii, łącznie 1065 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u których kontrola glikemii była niedostateczna (hemoglobina A1c [ang. HbA1c, haemoglobin A1c] w przedziale od 7% do 10,5%) w czasie stosowania leczenia podstawowego insuliną w dawce ≥ 20 jednostek na dobę (59% pacjentów przyjmowało także metforminę w dawce ≥ 1500 mg na dobę), randomizowano do grup otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Wyniki w 18. tygodniu uzyskane w badaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego ertugliflozyną stosowaną w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy) u pacjentów z cukrzycą typu 2*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,4	8,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Masa ciała (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Wartość wyjściowa (średnia)	93,8	92,1	93,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

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

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, warstwy wyodrębnionej na podstawie stosowanej insuliny, wyjściowej wartości eGFR oraz interakcji między punktem czasowym a leczeniem.

‡ p < 0,001 w porównaniu z placebo.

§ p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównań skorygowanego ilorazu szans w modelu

regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
W trwającym 18 tygodni randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu cząstkowym VERTIS CV dotyczącym kontroli glikemii, łącznie 330 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u których kontrola glikemii była niedostateczna (HbA1c w przedziale od 7% do 10,5%) w czasie stosowania leczenia podstawowego metforminą w dawce ≥ 1500 mg na dobę i pochodną sulfonilomocznika, randomizowano do grup otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 9).

Tabela 9: Wyniki w 18. tygodniu uzyskane w badaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego ertugliflozyną stosowaną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,3	8,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Masa ciała (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Wartość wyjściowa (średnia)	92,1	92,9	90,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

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

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

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

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

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek

Badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo trwające 26 tygodni

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

Średnie zmiany obliczone metodą najmniejszych kwadratów (ang. LS, least square) (95% CI) w zakresie wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej wynosiły -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) i -0,41 (-0,56; -0,27) odpowiednio dla grup otrzymujących placebo, ertugliflozynę w dawce 5 mg i ertugliflozynę w dawce 15 mg. Spadek wartości HbA1c w grupach leczonych

ertugliflozyną nie różnił się w sposób istotny od zmniejszenia tej wartości u pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki zaplanowanej analizy skuteczności kontroli glikemii zostały zakłócone przez zabronione, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu hipoglikemizującym. W kolejnej analizie, z której wyłączono tych pacjentów, którzy stosowali zabronione produkty lecznicze, ertugliflozynę w dawce 5 mg i 15 mg wiązano ze skorygowanym względem placebo zmniejszeniem stężenia HbA1c wynoszącym -0,14 (-0,36; -0,08) i -0,33 (-0,55; -0,11).

Badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo trwające 18 tygodni

W badaniu VERTIS CV u 1776 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową stwierdzono umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²). W tej grupie u 1319 pacjentów wartość eGFR wynosiła od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², wliczając w to 879 pacjentów otrzymujących ertugliflozynę (patrz Tabela 10), a u 457 pacjentów wartość eGFR wynosiła od ≥ 30 do < 45 ml/min/1,73 m², wliczając w to 299 pacjentów otrzymujących ertugliflozynę.

Tabela 10: Wyniki w 18. tygodniu uzyskane po zastosowaniu ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego z wyjściową wartością eGFR wynoszącą od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Wartość wyjściowa (średnia)	8,2	8,2	8,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Masa ciała (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Wartość wyjściowa (średnia)	92,1	92,5	92,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

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

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

[‡] p < 0,001 w porównaniu z placebo.

U pacjentów z wartością eGFR wynoszącą od ≥ 30 do < 45 ml/min/1,73 m², zmniejszenie poziomu HbA1c w okresie od punktu wyjścia do tygodnia 18. różniło się istotnie między grupą otrzymującą placebo a grupą leczoną ertugliflozyną w dawce 5 mg, ale nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą otrzymującą placebo a grupą leczoną ertugliflozyną w dawce 15 mg.

Stężenie glukozy w osoczu na czczo

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

w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną.

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

Skuteczność u pacjentów z wyjściową wartością HbA1c \geq 8%

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

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

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

Stężenie glukozy po posiłku

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

Ciśnienie tętnicze

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

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

Analiza podgrup pacjentów

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną stwierdzono istotną klinicznie redukcję wartości HbA1c w podgrupach zdefiniowanych według wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, regionu geograficznego, wyjściowej wartości wskaźnika masy ciała (ang. BMI, body mass index) wyjściowej wartości HbA1c i czasu trwania cukrzycy typu 2.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Wpływ stosowania ertugliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, z grupą kontrolną placebo badaniu VERTIS CV prowadzonym

metodą podwójnie ślepej próby, w którym czas obserwacji zależał od liczby zdarzeń (ang. event-driven). W badaniu porównywano ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego sercowo-naczyniowego (ang. MACE, major adverse cardiovascular event) między grupą leczoną ertugliflozyną, a grupą otrzymującą placebo w przypadku, gdy produkty te stosowano uzupełniająco jednocześnie ze standardowym leczeniem przeciwcukrzycowym i przeciwmiażdżycowym.

Randomizowano łącznie 8246 pacjentów (placebo N=2747, ertugliflozyna w dawce 5 mg N=2752, ertugliflozyna w dawce 15 mg N=2747) i obserwowano ich średnio przez 3 lata. Średni wiek pacjentów wynosił 64 lata, a około 70% stanowili mężczyźni.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu cukrzyca typu 2 była niedostatecznie kontrolowana w punkcie wyjścia (HbA1c większe lub równe 7%). Średni czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił 13 lat, średnia wartość HbA1c w punkcie wyjścia wynosiła 8,2%, a średnia wartość eGFR wynosiła 76 ml/min/1,73 m². W punkcie wyjścia pacjenci leczeni byli jednym (32%) lub większą liczbą (67%) przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, w tym metforminą (76%), insuliną (47%), pochodnymi sulfonilomocznika (41%), inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (ang. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4) (11%) i agonistami receptora glukagonopodobnego peptyd-1 (ang. GLP-1, glucagon-like peptide-1) (3%).

Niemal u wszystkich pacjentów (99%) w punkcie wyjścia występowała potwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa. U około 24% pacjentów stwierdzono niewydolność serca w wywiadzie. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu VERTIS CV był czas upływający do wystąpienia po raz pierwszy MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udar mózgu bez skutku śmiertelnego).

Wykazano, że ertugliflozyna wykazuje równoważność w porównaniu z placebo pod względem wpływu na MACE (patrz Tabela 11). Wyniki uzyskane dla poszczególnych dawek wynoszących 5 mg i 15 mg odpowiadały wynikom uzyskanym w grupach otrzymujących obydwie dawki w ujęciu łącznym.

U pacjentów leczonych ertugliflozyną odsetek przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca był niższy niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 11 i Rycina 1).

Tabela 11: Analiza dotycząca MACE i poszczególnych zdarzeń wchodzących w jego skład oraz przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca w badaniu VERTIS CV*

Punkt końcowy [†]	Placebo (N=2747)		Ertugliflozyna (N=5499)		Współczynnik ryzyka w porównaniu z placebo (CI) [‡]
	N (%)	Częstość występowania zdarzenia (na 100 pacjentolat)	N (%)	Częstość występowania zdarzenia (na 100 pacjentolat)	
MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udar mózgu bez skutku śmiertelnego)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)

Udar mózgu bez skutku śmiertelnego	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N = liczba pacjentów, CI (ang. confidence interval) = przedział ufności, CV (ang. cardiovascular) = sercowo-naczyniowy, MI (ang. myocardial infarction) = zawał mięśnia sercowego.

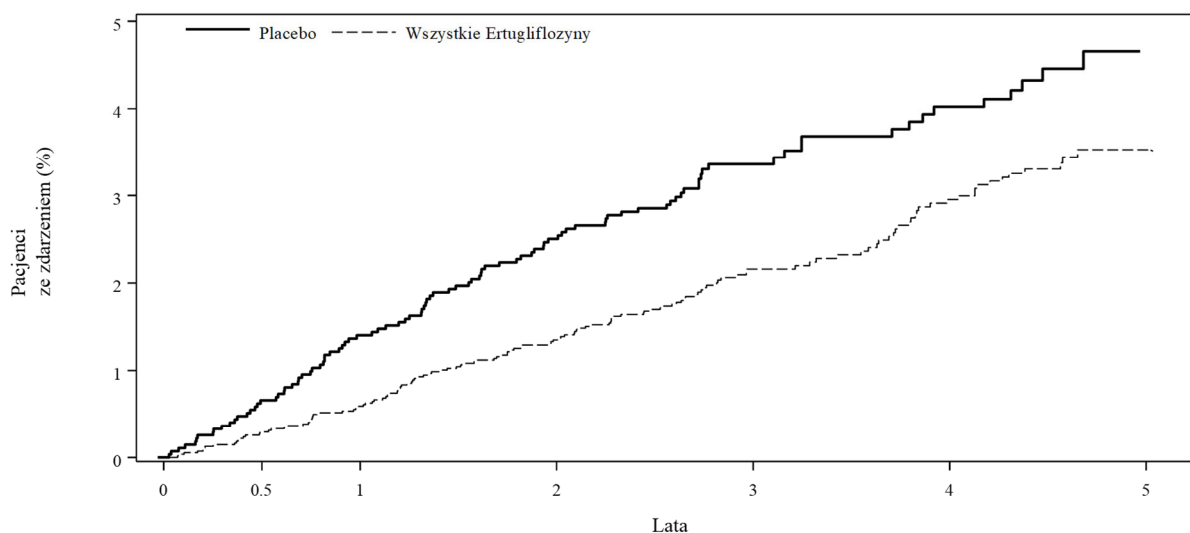
* Grupa wyodrębniona do analizy zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat).

† MACE oceniono u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego, oraz u pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie badanego produktu leczniczego przed końcem badania; zdarzenia, które wystąpiły ponad 365 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu leczniczego zostały ocenzone. Pozostałe punkty końcowe oceniono z uwzględnieniem wszystkich włączonych do badania pacjentów i zdarzeń, które wystąpiły w dowolnym czasie po podaniu pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do daty ostatniego kontaktu z pacjentem. Dla każdego punktu końcowego analizowano całkowitą liczbę pierwszych zdarzeń.

‡ Dla MACE przedstawiono 95,6% CI, dla innych punktów końcowych przedstawiono 95% CI.

Nie oceniano pod kątem istotności statystycznej, ponieważ nie była to część określonej z góry procedury kolejnego testowania hipotez.

Rycina 1: Czas upływający do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca



	Pacjenci w grupie ryzyka						
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Wszystkie Ertugliflozyny	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

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

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Średni ogólnoustrojowy klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki 100 µg wynosił 11 l/h. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek wynosi 17 godzin. Po podaniu doustnym roztworu [^{14}C]-ertugliflozyny zdrowym uczestnikom około 41% i 50% dawki radioaktywnej eliminowane było odpowiednio: z kałem i z moczem. Jedynie 1,5% podanej dawki

ertugliflozyny było wydalane w niezmięnionej postaci z moczem, a 34% z kałem, co jest prawdopodobnie spowodowane wydzielaniem metabolitów glukuronidowych do żółci i następującą hydrolizą do leku macierzystego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ertugliflozyny u dzieci i młodzieży.

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ocena ertugliflozyny in vitro

W badaniach *in vitro* ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały oraz nie inaktywowały enzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 i 3A4 ani nie indukowały aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6 i 3A4. Ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały aktywności enzymów UGT 1A6, 1A9 i 2B7 w badaniach *in vitro*. Ertugliflozyna była słabym inhibitorem enzymów UGT 1A1 i 1A4 w warunkach *in vitro* w wyższych stężeniach, które nie były klinicznie istotne. Glukuronidy ertugliflozyny nie wykazywały żadnego wpływu na te izoformy. Ogółem jest mało prawdopodobne, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczność ogólna

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

Właściwości rakotwórcze

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 5, 15 i 40 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono działania rakotwórczego ertugliflozyny przy dawkach wynoszących do 40 mg/kg/dobę (około 41-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC).

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

Właściwości mutagenne

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

Toksyczny wpływ na rozrodczość

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

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

W badaniach dotyczących rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego zaobserwowano zmniejszony wzrost i rozwój pourodzeniowy u szczurów, którym podawano ertugliflozynę od 6. dnia ciąży do 21. dnia laktacji w dawce ≥ 100 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 239-krotność ekspozycji na

maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC). Dojrzewanie płciowe było opóźnione u obu płci podczas stosowania dawki 250 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 620-krotność MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Laktoza jednowodna
Sodowy glikolan skrobi (Typ A)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910/6 (E 464)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3350 (E 1521)
Triacetyna (E 1518)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z Aluminium/PVC/PA/Aluminium.
Opakowania po 14, 28, 30, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach.
Opakowania 30x1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Steglatro 5 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1267/001
EU/1/18/1267/002
EU/1/18/1267/003
EU/1/18/1267/004
EU/1/18/1267/005
EU/1/18/1267/006
EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1267/007
EU/1/18/1267/008
EU/1/18/1267/009
EU/1/18/1267/010
EU/1/18/1267/011
EU/1/18/1267/012
EU/1/18/1267/014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marzec 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 listopad 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15/11/2022

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