

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Steglatro 5 mg Filmtabletten  
Steglatro 15 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Steglatro 5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Ertugliflozin (als Ertugliflozin-Pidolsäure).

### *Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung*

Jede Tablette enthält 28 mg Lactose (als Monohydrat).

### Steglatro 15 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Ertugliflozin (als Ertugliflozin-Pidolsäure).

### *Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung*

Jede Tablette enthält 85 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### Steglatro 5 mg Filmtabletten

Rosa, 6,4 x 6,6 mm große, dreieckige Filmtabletten mit der Prägung „701“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

### Steglatro 15 mg Filmtabletten

Rote, 9,0 x 9,4 mm große, dreieckige Filmtabletten mit der Prägung „702“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Steglatro ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.)

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden.

Wenn Ertugliflozin in Kombination mit Insulin oder mit einem Insulin-Sekretagogum (einem Arzneimittel zur Anregung der Insulinsekretion) angewendet wird, kann es notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit einer Hypovolämie wird empfohlen, diese vor Beginn der Behandlung mit Ertugliflozin entsprechend zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4).

Falls eine Einnahme vergessen wurde, sollte diese nachgeholt werden, sobald der Patient daran denkt. Die Patienten sollten nicht die doppelte Dosis Steglatro am selben Tag einnehmen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Überprüfung der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Steglatro und in regelmäßigen Abständen danach empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Beginn einer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 60 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer eGFR anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl anhaltend unter 45 ml/min sollte die Behandlung mit Steglatro abgebrochen werden.

Steglatro sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) oder bei dialysepflichtigen Patienten nicht angewendet werden, da eine Wirksamkeit bei diesen Patienten nicht zu erwarten ist.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion ist eine Dosisanpassung für Ertugliflozin nicht erforderlich. Die Anwendung von Ertugliflozin wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Eine altersabhängige Dosisanpassung für Ertugliflozin wird nicht empfohlen. Die Nierenfunktion und das Risiko einer Hypovolämie sollten beachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertugliflozin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Steglatro sollte einmal täglich am Morgen unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Schluckbeschwerden kann die Tablette zerteilt oder zermahlen werden, da es sich um eine Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung handelt.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemeines

Steglatro sollte nicht bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus angewendet werden.

#### Hypotonie/Hypovolämie

Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einem intravaskulären Volumenmangel führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit Steglatro (siehe Abschnitt 4.8) insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl unter 60 ml/min), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei Patienten, die Diuretika einnehmen, oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit Steglatro sollte der Volumenstatus überprüft und, sofern angezeigt, korrigiert werden. Die Patienten sind auf entsprechende Anzeichen und Symptome einer Hypotonie/Hypovolämie nach Therapiebeginn zu überwachen.

Aufgrund des Wirkmechanismus induziert Ertugliflozin eine osmotische Diurese und führt zu einem Anstieg des Serumkreatinins und einer Abnahme der eGFR. Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der eGFR waren bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird empfohlen, die Patienten, die Ertugliflozin erhalten, sorgfältig hinsichtlich ihres Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Laboruntersuchungen einschließlich Bestimmung des Hämatokriten) und ihrer Elektrolytwerte zu überwachen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin sollte in Betracht gezogen werden bis der Flüssigkeitsverlust korrigiert wurde.

#### Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Natrium-Glucose-Co-Transporter 2(SGLT2)-Inhibitoren erhielten. Im Rahmen von klinischen Studien mit Ertugliflozin wurden ebenfalls Fälle berichtet. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Ertugliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Ertugliflozin sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit Ertugliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Ertugliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2 Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen [LADA] oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und Ertugliflozin sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1 Diabetes angewendet werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1 Diabetes mit SGLT2-Inhibitoren behandelt werden.

#### Amputationen der unteren Gliedmaßen

Im Rahmen einer laufenden klinischen Studie zur Untersuchung von Ertugliflozin als Add-on zu einer bestehenden Therapie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und einer bestätigten kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte, wurde bei den Patienten unter Ertugliflozin ein Anstieg von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) um das ca. 1,2- bis 1,6-Fache beobachtet. Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) ist auch in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT2-Inhibitor beobachtet worden. Da ein zugrundeliegender Mechanismus nicht geklärt ist, sind Risikofaktoren für eine Amputation neben den allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt.

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Ertugliflozin sind die Faktoren aus der Vorgeschichte der Patienten, die das Risiko für eine Amputation erhöhen können, zu berücksichtigen. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten mit erhöhtem Amputationsrisiko sorgfältig überwacht und über die Notwendigkeit einer regelmäßigen präventiven Fußpflege und einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr beraten werden. Kommt es im Verlauf der Behandlung mit Ertugliflozin zu Ereignissen, welche einer Amputation vorausgehen können wie z. B. Hautulzera der unteren Gliedmaßen, Infektionen, Osteomyelitis oder Gangrän, kann bei diesen Patienten ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert ist, und wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ausbleibt (siehe Abschnitt 4.2).

Der Beginn einer Behandlung mit Steglatro wird bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl unter 60 ml/min nicht empfohlen. Bei einer eGFR anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl anhaltend unter 45 ml/min sollte die Behandlung mit Steglatro aufgrund einer verringerten Wirksamkeit abgebrochen werden.

Die Überwachung der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn der Behandlung mit Ertugliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2).
- Häufiger bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl unter 60 ml/min.

#### Hypoglykämie bei gemeinsamer Anwendung mit Insulin und Insulin-Sekretagoga

Ertugliflozin kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn es gemeinsam mit Insulin und/oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird, da diese bekanntlich Hypoglykämien verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Ertugliflozin notwendig

sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu minimieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Genitale Pilzinfektionen

Ertugliflozin erhöht das Risiko für genitale Pilzinfektionen. In klinischen Studien mit SGLT2-Inhibitoren kam es bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung mit höherer Wahrscheinlichkeit zu genitalen Pilzinfektionen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden.

#### Harnwegsinfektionen

Die Glucoseausscheidung über den Urin kann mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen einhergehen. Die Inzidenzen für Harnwegsinfektionen unterschieden sich in den Patientengruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie der Placebogruppe (3,9 %) nicht nennenswert voneinander. Die meisten Ereignisse waren leicht bis moderat und es wurden keine schwerwiegenden Fälle berichtet. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.

#### Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Steglatro abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

#### Ältere Patienten

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für eine Hypovolämie haben. Patienten über 65 Jahre, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, hatten eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie als jüngere Patienten. Ertugliflozin hat wahrscheinlich bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine geringere Wirksamkeit (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Herzinsuffizienz

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association) Klasse I-II vor. Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ertugliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III-IV vor.

#### Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Ertugliflozin fallen Urintests auf Glucose bei mit Steglatro behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

#### Einfluss auf den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Die Überwachung der Blutzuckerkontrolle mit Hilfe des 1,5-AG Assays wird aufgrund unzuverlässiger Messergebnisse des 1,5-AG Assays bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die SGLT2-Inhibitoren enthalten, nicht empfohlen. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

### Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

#### Diuretika

Ertugliflozin kann die diuretische Wirkung von Diuretika verstärken und so das Risiko für eine Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Insulin und Insulin-Sekretagoga

Insulin und Insulin-Sekretagoga wie Sulfonylharnstoffe verursachen Hypoglykämien. Ertugliflozin kann das Risiko für eine Hypoglykämie erhöhen, sofern es gemeinsam mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Ertugliflozin notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin

Ertugliflozin wird hauptsächlich mittels Metabolisierung durch UGT1A9 und UGT2B7 ausgeschieden.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Ertugliflozin durch Sitagliptin, Metformin, Glimepirid oder Simvastatin nach Einmalgabe nicht beeinflusst wird.

Die mehrfache Gabe von Rifampicin (ein UGT- und CYP-Induktor) führt zu einer Reduktion der AUC und  $C_{\max}$  von Ertugliflozin um 39 % bzw. 15 %. Diese Reduktion der Exposition wird als klinisch nicht relevant erachtet, sodass keine Dosisanpassung empfohlen wird. Ein klinisch relevanter Einfluss durch andere Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Der Einfluss von UGT-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin wurde klinisch nicht untersucht. Ein möglicher Anstieg der Exposition von Ertugliflozin durch Hemmung von UGT wird nicht als klinisch relevant angesehen.

#### Wirkungen von Ertugliflozin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass Ertugliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin, Metformin und Glimepirid hat.

Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Ertugliflozin führte zu einem Anstieg der AUC und  $C_{\max}$  von Simvastatin um 24 % bzw. 19 % und zu einem Anstieg der AUC und  $C_{\max}$  von Simvastatinsäure um 30 % bzw. 16 %. Der Mechanismus für den leichten Anstieg von Simvastatin und Simvastatinsäure ist nicht bekannt und wird nicht durch eine Hemmung von OATP durch Ertugliflozin verursacht. Diese Anstiege werden als klinisch nicht relevant erachtet.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ertugliflozin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Ertugliflozin die Entwicklung und Reifung der Nieren beeinflussen (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte Steglatro während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ertugliflozin in die Muttermilch übergeht, oder Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung hat. Ertugliflozin geht in die Milch von laktierenden Ratten über und hatte Auswirkungen auf deren Nachkommen. Bei juvenilen Ratten wurden pharmakologisch vermittelte Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Da die Reifung der Nieren beim Menschen in der Gebärmutter und während der ersten 2 Lebensjahre bei möglicher Exposition durch das Stillen stattfindet, kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Steglatro sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Die Auswirkung von Ertugliflozin auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ertugliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von Steglatro in Kombination mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum das Risiko für eine Hypoglykämie besteht und das Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie wie z. B. orthostatischer Schwindel erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Gepoolte placebokontrollierte Studien mit Steglatro 5 mg und 15 mg*

Die primäre Sicherheitsbewertung erfolgte anhand von drei gepoolten placebokontrollierten Studien über jeweils 26 Wochen. Ertugliflozin wurde in einer der Studien als Monotherapie und in zwei der Studien als Add-on-Therapie angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Diese Daten umfassen die Exposition von 1.029 Patienten mit Ertugliflozin mit einer mittleren Expositionsdauer von ca. 25 Wochen. Die Patienten erhielten 5 mg Ertugliflozin (N = 519), 15 mg Ertugliflozin (N = 510) oder Placebo (N = 515) einmal täglich.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen über das klinische Entwicklungsprogramm hinweg waren vulvovaginale Pilzinfektionen und andere genitale Pilzinfektionen bei Frauen. Schwerwiegende diabetische Ketoazidosen traten selten auf. Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ im Hinblick auf Häufigkeiten sowie Abschnitt 4.4.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten angegebenen Nebenwirkungen sind gemäß ihrer Häufigkeit und der zugehörigen Systemorganklasse (SOC) eingeteilt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).



**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Häufigkeit	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Vulvovaginale Pilzinfektion und andere genitale Pilzinfektionen bei Frauen <sup>*,†</sup>
Häufig	Candida-Balanitis und andere genitale Pilzinfektionen bei Männern <sup>*,†</sup>
Nicht bekannt	Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän) <sup>*</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Hypoglykämie <sup>*,†</sup>
Selten	Diabetische Ketoazidose <sup>*,†</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypovolämie <sup>*,†</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Erhöhter Harndrang <sup>‡</sup>
Gelegentlich	Dysurie, Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert <sup>†</sup>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig	Vulvovaginaler Pruritus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Durst <sup>§</sup>
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Serumlipide verändert <sup>¶</sup> , Hämoglobin erhöht <sup>**</sup> , BUN erhöht <sup>¶¶</sup>

\* Siehe Abschnitt 4.4.

† Siehe Unterabschnitte unten für weitere Informationen.

‡ Umfasst Pollakisurie, Harndrang, Polyurie, vermehrte Urinausscheidung und Nykturie.

§ Umfasst Durst und Polydipsie.

¶ Die mittleren prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert für Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg im Vergleich zu Placebo betragen für LDL-C 5,8 % bzw. 8,4 % versus 3,2 %, für Gesamtcholesterin 2,8 % bzw. 5,7 % versus 1,1 %, für HDL-C jedoch 6,2 % bzw. 7,6 % versus 1,9 %. Die medianen prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert für Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg im Vergleich zu Placebo betragen für Triglyceride -3,9 % bzw. -1,7 % versus 4,5 %.

\*\* Der Anteil der Patienten, die mindestens einmal eine Erhöhung des Hämoglobins von > 2,0 g/dl hatten, war in den Gruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,7 % bzw. 4,1 %) im Vergleich zur Placebogruppe (0,6 %) erhöht.

¶¶ Der Anteil der Patienten mit einer Erhöhung der BUN-Werte um  $\geq 50$  % und Werten über den oberen Normwert (ULN) hinaus, war in den Gruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (7,9 % bzw. 9,8 %) im Vergleich zur Placebogruppe (5,1 %) numerisch erhöht, bzw. erhöht.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Hypovolämie

Ertugliflozin induziert eine osmotische Diurese, die zu einer intravaskulären Volumenkontraktion und zu Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Hypovolämie führen kann. Auf Datenbasis der gepoolten placebokontrollierten Studien war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit einer Hypovolämie (Dehydratation, orthostatischer Schwindel, Präsynkope, Synkope, Hypotonie und orthostatische Hypotonie) gering (< 2 %) und zwischen den Patientengruppen unter Ertugliflozin oder Placebo nicht nennenswert unterschiedlich. Anhand des umfangreicheren Datenpools der Phase III Studien zeigte sich in den Subgruppenanalysen, dass Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren und Patienten, die Diuretika einnahmen, in den Ertugliflozingruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine höhere Inzidenz für eine Hypovolämie hatten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag die Inzidenz bei 5,1 %, 2,6 % und 0,5 % in den Gruppen unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin bzw. in der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit einer eGFR von 45 bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag die Inzidenz bei 6,4 %, 3,7 % und 0 % in den Gruppen unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin bzw. in der Kontrollgruppe.

### Hypoglykämie

Auf Datenbasis der gepoolten placebokontrollierten Studien war die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien bei Patienten unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (5,0 % bzw. 4,5 %) im Vergleich zu Placebo (2,9 %) erhöht. In dieser Population betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien in jeder

Subgruppe 0,4 %. Bei Anwendung von Ertugliflozin als Monotherapie lag die Inzidenz von hypoglykämischen Ereignissen in beiden Ertugliflozingruppen bei 2,6 % und in der Placebogruppe bei 0,7 %. Bei Anwendung als Add-on zu Metformin lag die Inzidenz von hypoglykämischen Ereignissen in der Gruppe unter 5 mg Ertugliflozin bei 7,2 %, in der Gruppe unter 15 mg Ertugliflozin bei 7,8 % und in der Placebogruppe bei 4,3 %.

Bei Anwendung von Ertugliflozin oder Sulfonylharnstoff als Add-on zu Metformin war die Inzidenz von Hypoglykämien bei den Patienten unter Sulfonylharnstoff (27 %) höher als im Vergleich zu Ertugliflozin (5,6 % und 8,2 % für Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg).

Bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion, die Insuline, Sulfonylharnstoffe oder Glinide als Hintergrundtherapie einnahmen, wurden bestätigte Hypoglykämien bei 36 %, 27 % und 36 % der Patienten unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin bzw. Placebo beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

#### Diabetische Ketoazidose

Über das gesamte klinische Studienprogramm hinweg wurde eine Ketoazidose bei 3 von 3.409 (0,1 %) Patienten unter Ertugliflozin und bei 0,0 % der Patienten unter Vergleichsmedikation festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erhöhtes Kreatinin im Blut/Verminderte glomeruläre Filtrationsrate und renale Ereignisse

Initiale Erhöhungen des mittleren Kreatinins und Abnahmen der mittleren eGFR waren bei Patienten unter Ertugliflozin bei durchgängiger Behandlung im Allgemeinen vorübergehend. Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn hatten größere mittlere Abweichungen, welche bis Woche 26 nicht wieder auf das Ausgangsniveau zurückgingen, sich nach Absetzen der Behandlung aber wieder normalisierten.

Renale Nebenwirkungen (z. B. akute Nierenschädigung, eingeschränkte Nierenfunktion, akute prärenale Insuffizienz) können bei Patienten unter Ertugliflozin auftreten, insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion. In dieser Patientengruppe lag die Inzidenz von renalen Nebenwirkungen bei Patienten unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin und Placebo bei 2,5 %, 1,3 % bzw. 0,6 %.

#### Genitale Pilzinfektionen

Auf Datenbasis der drei gepoolten placebokontrollierten klinischen Studien wurden genitale Pilzinfektionen bei Frauen (z. B. genitale Candidose, genitale Pilzinfektion, Vaginalinfektion, Vulvitis, vulvovaginale Candidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis) bei 9,1 %, 12 % bzw. 3,0 % der Patientinnen unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin bzw. Placebo beobachtet. Die Behandlung wurde bei Frauen aufgrund von genitalen Pilzinfektionen unter Ertugliflozin und Placebo bei 0,6 % bzw. 0 % der Patientinnen abgebrochen (siehe Abschnitt 4.4).

Auf gleicher Datenbasis lag die Inzidenz von genitalen Pilzinfektionen bei Männern (z. B. Candida-Balanitis, Balanoposthitis, Genitalinfektion, genitale Pilzinfektion) unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin und Placebo bei 3,7 %, 4,2 % bzw. 0,4 %. Genitale Pilzinfektionen traten bei Männern ohne Beschneidung häufiger auf. Die Behandlung wurde bei Männern aufgrund von genitalen Pilzinfektionen unter Ertugliflozin und Placebo bei 0,2 % bzw. 0 % der Patienten abgebrochen. In seltenen Fällen wurde eine Phimose berichtet und in manchen Fällen wurde eine Beschneidung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei gesunden Probanden gab es keinerlei Anzeichen von Toxizität bei der Einnahme von Ertugliflozin in Einzeldosen von bis zu 300 mg sowie Mehrfachdosen von bis zu 100 mg täglich über 2 Wochen. Es wurden keine potentiell akuten Symptome oder Anzeichen einer Überdosierung beobachtet.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen unterstützenden Maßnahmen (z. B. Elimination von noch nicht aufgenommenem Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung des Patienten und Einleiten unterstützender Maßnahmen) gemäß dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten ergriffen werden. Die Elimination von Ertugliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BK04.

#### Wirkmechanismus

SGLT2 ist der Haupttransporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat in den Kreislauf verantwortlich ist. Ertugliflozin ist ein potenter, selektiver und reversibler Inhibitor von SGLT2. Durch die Hemmung von SGLT2 verringert Ertugliflozin die Rückresorption von renal filtrierter Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose ab und steigert somit die Glucoseausscheidung im Urin.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Glucoseausscheidung im Urin und Urinvolumen*

Bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus konnte eine dosisabhängige Steigerung der Glucoseausscheidung im Urin nach Einzel- und Mehrfachgabe von Ertugliflozin beobachtet werden. Dosis-Wirkungs-Modelle zeigen, dass 5 mg und 15 mg Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus zu einer annähernd maximalen Glucoseausscheidung im Urin führen, was 87 % bzw. 96 % der maximalen Hemmung entspricht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin wurde im Rahmen von 7 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- oder aktivkontrollierten, klinischen Phase III Studien an insgesamt 4.863 Patienten mit Typ-2 Diabetes untersucht, darunter eine Studie mit 468 Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion. Von den eingeschlossenen Patienten waren 76,8 % kaukasischer, 13,3 % asiatischer, 5,0 % schwarzafrikanischer und 4,8 % sonstiger ethnischer Herkunft. Patienten mit hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft waren in der Gesamtpopulation zu 24,2 % vertreten. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 57,8 Jahren (Spanne 21 Jahre bis 87 Jahre), 25,8 % der Patienten waren  $\geq 65$  Jahre und 4,5 % der Patienten waren  $\geq 75$  Jahre alt.

Ertugliflozin wurde als Monotherapie und in Kombination mit Metformin und/oder einem Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) Inhibitor untersucht. Ertugliflozin wurde ebenfalls in Kombination mit gängigen Antidiabetika einschließlich Insulin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion untersucht.

##### *Monotherapie*

Insgesamt 461 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 26-wöchigen, placebokontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin als Monotherapie eingeschlossen. Die Patienten erhielten ohne

antidiabetische Hintergrundtherapie randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Steglatro als Monotherapie\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	8,2	8,4	8,1
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-0,8	-1,0	0,2
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-1,0 <sup>‡</sup> (-1,2; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,4; -0,9)	
<b>Patienten [N (%)] mit HbA1c &lt; 7 %</b>	44 (28,2) <sup>§</sup>	54 (35,8) <sup>§</sup>	20 (13,1)
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	94,0	90,6	94,2
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-3,2	-3,6	-1,4
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-1,8 <sup>‡</sup> (-2,6; -0,9)	-2,2 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,3)	

\* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.

<sup>†</sup> Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Behandlung, Dauer, vorheriger antidiabetischer Medikation, eGFR-Ausgangswert und der Behandlung-Zeit-Interaktion.

<sup>‡</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Placebo (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

#### *Ertugliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin*

Insgesamt 621 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Metformin-Monotherapie ( $\geq 1.500$  mg/Tag) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 26-wöchigen, placebokontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer fortgesetzten Hintergrundtherapie mit Metformin randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Steglatro in Kombination mit Metformin\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,1	8,2
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,0
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)	
<b>Patienten [N (%)] mit HbA1c &lt; 7 %</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	84,9	85,3	84,5
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-3,0	-2,9	-1,3
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,0)	

\* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.

<sup>†</sup> Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Behandlung, Dauer, vorheriger antidiabetischer Medikation (Metformin-Monotherapie oder Metformin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum), eGFR-Ausgangswert (fortlaufend), Stratum bei Randomisierung bzgl. Menopausenstatus (Männer, prämenopausale Frauen, perimenopausale oder < 3 Jahre postmenopausale Frauen, ≥ 3 Jahre postmenopausale Frauen) und der Behandlung-Zeit-Interaktion.

<sup>‡</sup> p ≤ 0,001 im Vergleich zu Placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Placebo (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

*Aktivkontrollierte Studie zur Untersuchung von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimепirid als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin*

Insgesamt 1.326 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 52-wöchigen, aktivkontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer fortgesetzten Hintergrundtherapie mit Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Glimепirid. Die Behandlung mit Glimепirid wurde mit 1 mg/Tag initiiert und bis zu einer Maximaldosis von 6 bzw. 8 mg/Tag (abhängig von der im jeweiligen Land zugelassenen Maximaldosis) oder der maximal verträglichen Dosis nach oben bzw. nach unten titriert, um Hypoglykämien zu vermeiden oder zu kontrollieren. Die mittlere Tagesdosis lag bei 3,0 mg Glimепirid (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Ergebnisse einer aktivkontrollierten Studie über 52 Wochen zur Untersuchung von Steglatro im Vergleich zu Glimepirid als Add-on-Therapie bei unzureichend kontrollierten Patienten unter Metformin\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirid
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	7,8	7,8	7,8
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Differenz zu Glimepirid (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0; 0,2)	
<b>Patienten [N (%)] mit HbA1c &lt; 7 %</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	87,9	85,6	86,8
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-3,0	-3,4	0,9
Differenz zu Glimepirid (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8; -3,8)	

\* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.

<sup>†</sup> Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Behandlung, Dauer, vorheriger antidiabetischer Medikation (Mono- bzw. Dualtherapie), eGFR-Ausgangswert (fortlaufend) und der Behandlung-Zeit-Interaktion. Zeit wurde als kategorische Variable betrachtet.

<sup>‡</sup> Nicht-Unterlegenheit trifft zu, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls (KI) für die mittlere Differenz weniger als 0,3 % beträgt.

<sup>§</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Glimepirid.

*Faktorielle Studie zur Untersuchung von Ertugliflozin und Sitagliptin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin*

Insgesamt 1.233 Patienten mit Typ-2 Diabetes wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 26-wöchigen, aktivkontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Kombination mit 100 mg Sitagliptin im Vergleich zu den jeweiligen Einzelkomponenten eingeschlossen. Die Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Metformin-Monotherapie ( $\geq 1.500$  mg/Tag) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden randomisiert einem der fünf aktiven Behandlungsarme zugeteilt: Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg, 100 mg Sitagliptin oder 100 mg Sitagliptin in Kombination mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg, jeweils zur einmal täglichen Einnahme zusätzlich zur Fortsetzung einer Hintergrundtherapie mit Metformin (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Ergebnisse einer faktoriellen Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Steglatro und Sitagliptin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zu den jeweiligen Einzelkomponenten\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Steglatro 5 mg + Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg + Sitagliptin 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Differenz zu Sitagliptin				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	
Steglatro 15 mg (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
<b>Patienten [N (%)] mit HbA1c &lt; 7 %</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Differenz zu Sitagliptin (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,6)

\* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.

<sup>†</sup> Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Behandlung, Dauer, eGFR-Ausgangswert und der Behandlung-Zeit-Interaktion.

<sup>‡</sup> p < 0,001 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

<sup>§</sup> p < 0,001 im Vergleich zur jeweiligen Ertugliflozin- bzw. Sitagliptindosis (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

#### *Ertugliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin und Sitagliptin*

Insgesamt 463 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Therapie mit Metformin ( $\geq 1.500$  mg/Tag) und einmal täglich 100 mg Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 26-wöchigen, placebokontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer fortgesetzten Hintergrundtherapie mit Metformin und Sitagliptin randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Ergebnisse einer Add-on Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Steglatro in Kombination mit Metformin und Sitagliptin\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,0	8,0
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,6)	
<b>Patienten [N (%)] mit HbA1c &lt; 7 %</b>	50 (32,1) <sup>‡</sup>	61 (39,9) <sup>‡</sup>	26 (17,0)
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	87,6	86,6	86,5
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,1)	

\* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.

<sup>†</sup> Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Behandlung, Dauer, vorheriger antidiabetischer Medikation.

<sup>‡</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

#### *Kombinationstherapie mit Ertugliflozin und Sitagliptin*

Insgesamt 291 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten, 26-wöchigen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin in Kombination mit Sitagliptin eingeschlossen. Die Patienten erhielten ohne antidiabetische Hintergrundtherapie randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg oder Ertugliflozin 15 mg in Kombination mit Sitagliptin (100 mg) oder Placebo (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Ergebnisse einer Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Ertugliflozin und Sitagliptin als Kombinationstherapie\***

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	8,9	9,0	9,0
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6; -0,9)	
<b>Patienten [N (%)] mit HbA1c &lt; 7 %</b>	35 (35,7) <sup>§</sup>	30 (31,3) <sup>§</sup>	8 (8,3)
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Ausgangswert (Mittelwert)	90,8	91,3	95,0
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert <sup>†</sup> , 95 % KI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1; -1,1)	

\* N beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.

<sup>†</sup> Least square (LS)-Mittelwerte basierend auf einem longitudinalen Modell adjustiert nach Behandlung, Dauer und der Behandlung-Zeit-Interaktion.

<sup>‡</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Placebo (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

#### *Moderate Einschränkung der Nierenfunktion*

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin wurde ebenfalls im Rahmen einer gesonderten Studie mit Diabetikern mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion untersucht (468 Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).



Die Abweichungen der LS-Mittelwerte (95 % KI) für HbA1c vom Ausgangswert betragen für die Gruppen unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg und Placebo -0,29 (-0,44; -0,14), -0,41 (-0,56; 0,27) bzw. -0,26 (-0,42; -0,11). Die Senkung der HbA1c-Werte in den Ertugliflozin Behandlungsarmen unterschied sich nicht signifikant von Placebo. Die präspezifizierte Analyse der glykämischen Wirksamkeit war durch die Anwendung einer unzulässigen antihyperglykämischen Begleitmedikation verzerrt. Eine nachträgliche Analyse, in der Patienten, welche die unzulässige Medikation einnahmen, ausgeschlossen waren, ergab für Ertugliflozin 5 mg und 15 mg eine Senkung der HbA1c-Werte in Differenz zu Placebo von -0,14 (-0,36; 0,08) bzw. -0,33 (-0,55; -0,11).

#### *Nüchternplasmaglucoosespiegel*

Im Rahmen von drei placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Ertugliflozin zu einer statistisch signifikanten Senkung der Nüchternplasmaglucoosespiegel (*fasting plasma glucose*, FPG). Die jeweilige Senkung der FPG lag für Ertugliflozin 5 mg und 15 mg in Differenz zu Placebo in der Monotherapie bei 1,92 bzw. 2,44 mmol/l, bei Anwendung als Add-on zu Metformin bei 1,48 bzw. 2,12 mmol/l und bei Anwendung als Add-on zu Metformin und Sitagliptin bei 1,40 bzw. 1,74 mmol/l.

Die Behandlung mit Ertugliflozin in Kombination mit Sitagliptin führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Sitagliptin, Ertugliflozin oder Placebo zu einer signifikant stärkeren Senkung der FPG. Die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Kombination mit Sitagliptin führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Ertugliflozin zu einer schrittweisen Senkung der FPG um 0,46 mmol/l bis 0,65 mmol/l bzw. im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Sitagliptin um 1,02 mmol bis 1,28 mmol/l. Die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Kombination mit Sitagliptin führte in Differenz zu Placebo zu einer Senkung der FPG um 2,16 mmol/l bzw. 2,56 mmol/l.

#### *Wirksamkeit bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 8$ %*

Im Rahmen der Studie zur Untersuchung von Steglatro als Monotherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten von 7-10,5 % betrug die Senkung der HbA1c-Werte in der Subgruppe der Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 8$  % unter Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Differenz zu Placebo 1,11 % bzw. 1,52 %.

Im Rahmen der Studie zur Untersuchung von Ertugliflozin als Add-on zu Metformin bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten von 7,0-10,5 % betrug die Senkung der HbA1c-Werte in der Subgruppe der Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 9$  % unter Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Differenz zu Placebo 1,31 % bzw. 1,43 %.

Im Rahmen der Studie bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten von 7,5-11,0 %, deren Blutzucker durch eine Therapie mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, betrug die Senkung der HbA1c-Werte in der Subgruppe der Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 10$  % unter Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Kombination mit Sitagliptin 2,35 % bzw. 2,66 %, im Vergleich zu 2,10 %, 1,30 % und 1,82 % unter Behandlung mit den Einzelkomponenten Ertugliflozin 5 mg, 15 mg bzw. Sitagliptin.

#### *Postprandiale Plasmaglucoosespiegel*

Im Rahmen der Monotherapiestudie führte die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg und 15 mg in Differenz zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Senkung der postprandialen 2-Stunden-Plasmaglucoosespiegel (PPG) um 3,83 mmol/l bzw. 3,74 mmol/l.

#### *Blutdruck*

Im Rahmen von drei 26-wöchigen, placebokontrollierten Studien konnte der systolische Blutdruck durch Ertugliflozin gesenkt werden. Die statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks lag für Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin 15 mg in Differenz zu Placebo im Bereich von 2,9 mmHg bis 3,7 mmHg bzw. 1,7 mmHg bis 4,5 mmHg.

Im Rahmen einer 52-wöchigen, aktivkontrollierten Studie vs. Glimperid lag die Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert für Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin

15 mg bei 2,2 mmHg bzw. 3,8 mmHg, während die Patienten unter Glimepirid einen Anstieg des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert um 1,0 mmHg hatten.

#### Subgruppenanalyse

Eine klinisch relevante Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte konnte bei Patienten mit Typ-2 Diabetes unter Ertugliflozin über verschiedene Subgruppen hinweg, definiert nach Alter, Geschlecht, ethnischer- und geographischer Herkunft, BMI-Ausgangswert, HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert und Dauer der Typ-2 Diabeteserkrankung beobachtet werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ertugliflozin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Allgemeine Einführung

Die Pharmakokinetik von Ertugliflozin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2 Diabetes vergleichbar. Die mittlere Steady State-Plasma-AUC und C<sub>max</sub> lagen bei einmal täglicher Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg bei 398 ng·h/ml bzw. 81 ng/ml und bei einmal täglicher Behandlung mit Ertugliflozin 15 mg bei 1.193 ng·h/ml bzw. 268 ng/ml. Der Steady State wird bei einmal täglicher Gabe von Ertugliflozin nach 4 bis 6 Tagen erreicht. Ertugliflozin zeigt keine zeitabhängige Pharmakokinetik und akkumuliert im Plasma bis zu 10-40 % nach Mehrfachgabe.

#### Resorption

Maximale Plasmaspiegel (Median T<sub>max</sub>) treten nüchtern 1 Stunde nach einmaliger oraler Gabe von 5 mg und 15 mg Ertugliflozin auf. Plasma C<sub>max</sub> und AUC steigen dosisproportional für Ertugliflozin bei einmaliger Gabe im Bereich von 0,5 mg bis 300 mg und bei Mehrfachgabe im Bereich von 1 mg bis 100 mg. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Ertugliflozin nach Gabe von 15 mg liegt bei annähernd 100 %.

Die Einnahme von Ertugliflozin zu einer fettreichen und kalorienreichen Mahlzeit senkt die C<sub>max</sub> von Ertugliflozin um 29 % und verlängert die T<sub>max</sub> von Ertugliflozin um 1 Stunde. Die AUC bleibt jedoch im Vergleich zum Nüchternzustand unverändert. Der beobachtete Einfluss von Mahlzeiten auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin wird als klinisch nicht relevant erachtet, so dass Ertugliflozin unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Im Rahmen der klinischen Phase III Studien wurde Ertugliflozin unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Ertugliflozin ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP) Transporters.

#### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State für Ertugliflozin liegt nach intravenöser Gabe bei 86 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Ertugliflozin liegt bei 93,6 % und ist unabhängig von der Ertugliflozin Plasmakonzentration. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht nennenswert verändert. Das Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis von Ertugliflozin liegt bei 0,66.

Ertugliflozin ist kein Substrat von organischen Anionen-Transportern (OAT1, OAT3), organischen Kationen-Transportern (OCT1, OCT2) oder organischen Anionen-transportierenden Polypeptiden (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

#### Biotransformation

Ertugliflozin wird primär mittels Metabolisierung ausgeschieden. Ertugliflozin wird hauptsächlich durch UGT1A9- und UGT2B7-vermittelte O-Glucuronidierung verstoffwechselt. Die zwei dabei

entstehenden Glucuronide sind bei klinisch relevanten Konzentrationen pharmakologisch inaktiv. Die CYP-vermittelte (oxidative) Verstoffwechslung von Ertugliflozin ist minimal (12 %).

### Elimination

Die mittlere systemische Plasma-Clearance nach intravenöser Gabe von 100 µg lag bei 11 Liter/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei Typ-2 Diabetikern mit normaler Nierenfunktion wurde auf Basis einer pharmakokinetischen Populationsanalyse ermittelt und beträgt 17 Stunden. Bei gesunden Probanden wurden nach der oralen Gabe einer [<sup>14</sup>C]-Ertugliflozin Lösung ca. 41 % und 50 % der wirkstoffbezogenen Radioaktivität über den Fäzes bzw. Urin ausgeschieden. Nur 1,5 % der gegebenen Dosis wurden unverändert als Ertugliflozin über den Urin und 34 % unverändert als Ertugliflozin über den Fäzes ausgeschieden. Dies ist wahrscheinlich auf die biliäre Exkretion der Glucuronidmetaboliten mit nachfolgender Hydrolyse zum ursprünglichen Wirkstoff zurückzuführen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Rahmen einer Phase I Studie zur Untersuchung der klinischen Pharmakologie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und leichter, moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (mittels eGFR bestimmt) betrug nach Einmalgabe von 15 mg Ertugliflozin der mittlere Anstieg der AUC von Ertugliflozin das  $\leq 1,7$ -Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dieser Anstieg der AUC von Ertugliflozin wird als klinisch nicht relevant erachtet. Zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion gab es keine klinisch relevanten Unterschiede bzgl. der  $C_{max}$  von Ertugliflozin. Die Glucoseausscheidung im Urin über 24 Stunden nahm mit zunehmendem Schweregrad der Einschränkung der Nierenfunktion ab (siehe Abschnitt 4.4). Die Plasmaproteinbindung von Ertugliflozin war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine moderate Einschränkung der Leberfunktion (gemäß Child-Pugh-Klassifikation) führte zu keinem Anstieg der Exposition von Ertugliflozin. Die AUC und  $C_{max}$  von Ertugliflozin nahm um ca. 13 % bzw. ca. 21 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ab. Diese Abnahme der Exposition von Ertugliflozin wird als klinisch nicht relevant erachtet. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) vor. Die Plasmaproteinbindung von Ertugliflozin war bei Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion unverändert.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine Studien mit Ertugliflozin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

#### *Auswirkungen von Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Herkunft*

Basierend auf den Ergebnissen einer pharmakokinetischen Populationsanalyse haben Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnische Herkunft keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin.

### Arzneimittelwechselwirkungen

#### *In vitro Untersuchungen von Ertugliflozin*

Im Rahmen von *in vitro* Studien zeigten Ertugliflozin und Ertugliflozin-Glucuronide weder eine Hemmung oder Inaktivierung von CYP1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 oder 3A4 noch eine Induktion von CYP1A2, 2B6 oder 3A4. Ertugliflozin und Ertugliflozin-Glucuronide zeigten keine Hemmung der Aktivität von UGT1A6, 1A9 oder 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin zeigte in höheren, klinisch nicht relevanten Konzentrationen eine leichte Hemmung von UGT1A1 und 1A4 *in vitro*. Ertugliflozin-Glucuronide hatten keinen Einfluss auf diese Isoformen. Insgesamt ist es unwahrscheinlich, dass Ertugliflozin die Pharmakokinetik von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln, welche über diese Enzyme eliminiert werden, beeinflusst.

Ertugliflozin oder Ertugliflozin-Glucuronide zeigen in klinisch relevanten Konzentrationen keine relevante Hemmung von P-gp, OCT2-, OAT1- oder OAT3-Transportern oder von transportierenden Polypeptiden OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro*. Insgesamt ist es unwahrscheinlich, dass Ertugliflozin die Pharmakokinetik von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln, welche Substrate dieser Transporter sind, beeinflusst.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Toxizität allgemein

Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung wurden an Mäusen, Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 13, 26 bzw. 39 Wochen durchgeführt. Anzeichen von unerwünschter Toxizität wurden im Allgemeinen bei Expositionen beobachtet, die mindestens 77-fach höher waren als beim Menschen (AUC) bei einer für den Menschen empfohlenen Maximaldosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 15 mg/Tag. Die meisten Fälle von Toxizität entsprachen der Pharmakologie und standen im Zusammenhang mit renalem Glucoseverlust. Dazu zählten vermindertes Körpergewicht und Körperfett, gesteigerte Nahrungsaufnahme, Diarrhö, Dehydratation, erniedrigte Serumglucosespiegel und Anstieg anderer Serumparameter, die auf einen erhöhten Proteinstoffwechsel hindeuten, Gluconeogenese und Elektrolytungleichgewichte und Veränderungen des Urins wie Polyurie, Glucosurie und Hypercalciurie. Mikroskopische Veränderungen bzgl. Glucosurie und/oder Hypercalciurie wurden nur bei Nagetieren beobachtet und schlossen eine Dilatation der renalen Tubuli, Hypertrophie der Zona glomerulosa in den Nebennieren (Ratten) und einer Zunahme der trabekulären Strukturen im Knochen (Ratten) ein. Außer Erbrechen gab es keine Anzeichen unerwünschter Toxizität bei Hunden bei einer 379-fach höheren, ungebundenen Exposition als beim Menschen (AUC) bei einer MRHD von 15 mg/Tag.

#### Kanzerogenität

Im Rahmen der 2-jährigen Studie zur Untersuchung der Kanzerogenität bei Mäusen wurde Ertugliflozin in Dosen von 5, 15 und 40 mg/kg/Tag oral per Sonde verabreicht. Es gab keine Ertugliflozin-bedingten neoplastischen Befunde bei Dosen bis zu 40 mg/kg/Tag (was basierend auf der AUC einer ca. 41-fach höheren ungebundenen Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag entspricht). Im Rahmen der 2-jährigen Studie zur Untersuchung der Kanzerogenität bei Ratten wurde Ertugliflozin in Dosen von 1,5, 5 und 15 mg/kg/Tag oral per Sonde verabreicht. Bei männlichen Ratten kam es bei einer Dosis von 15 mg/kg/Tag zu Ertugliflozin-bedingten neoplastischen Befunden wie einem Anstieg der Inzidenz benigner Phäochromozytome im Nebennierenmark. Dieser Befund wurde auf eine unzureichende Kohlehydrataufnahme mit einhergehender veränderter Calciumhomöostase zurückgeführt und wurde als nicht relevantes Risiko für den Menschen erachtet. Die maximale nicht wirksame Dosis (*no observed effect level*, NOEL) für Neoplasien betrug 5 mg/kg/Tag (ca. 16-fach höhere ungebundene Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag).

#### Mutagenität

Ertugliflozin war sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung weder in der mikrobiellen Rückmutation, noch in zytogenetischen *in vitro* Tests (humane Lymphozyten) oder in *in vivo* Mikronukleustests an Ratten mutagen oder clastogen.

#### Reproduktionstoxizität

Im Rahmen der Studie zur Untersuchung der Fertilität und embryonalen Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten, wurde Ertugliflozin in Dosen von 5, 25 und 250 mg/kg/Tag verabreicht. Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag beobachtet (was basierend auf der AUC einer ca. 386-fach höheren ungebundenen Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag entspricht). Die Entwicklung von Ratten und Kaninchen wurde durch Ertugliflozin nach maternaler Exposition, die basierend auf der AUC 239- bzw. 1.069-fach höher war als die maximale klinische Dosis beim Menschen von 15 mg/Tag, nicht nachteilig beeinflusst. Bei

einer für Ratten maternal toxischen Dosis (250 mg/kg/Tag), welche 510-fach höher als die maximale klinische Dosis von 15 mg/Tag war, wurden eine verringerte fötale Lebensfähigkeit und eine erhöhte Inzidenz von viszeralen Fehlbildungen beobachtet.

Im Rahmen der Studie zur Untersuchung der prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde nach Verabreichung von Ertugliflozin  $\geq 100$  mg/kg/Tag (was basierend auf der AUC einer ca. 239-fach höheren Exposition als beim Menschen bei einer maximalen klinischen Dosis von 15 mg/Tag entspricht) von Tag 6 der Trächtigkeit bis zu Tag 21 der Säugezeit ein verringertes postnatales Wachstum und eine verminderte Entwicklung beobachtet. Bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag war die Geschlechtsreife bei beiden Geschlechtern verzögert (was basierend auf der AUC einer ca. 620-fach höheren Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag entspricht).

Bei der Verabreichung von Ertugliflozin an juvenile Ratten postnatal nach 21 bis 90 Tagen, einem Zeitraum, in dem die Entwicklung der Nieren stattfindet und welcher dem späten zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft beim Menschen entspricht, wurden bei einer Exposition, die basierend auf der AUC 13-fach höher als die maximale klinische Dosis beim Menschen von 15 mg/Tag war, erhöhtes Gewicht der Nieren, Dilatation der Nierenbecken und Nierentubuli und Mineralisation der Nierentubuli beobachtet. Auswirkungen auf die Knochenentwicklung (Verkürzung des Oberschenkelknochens und Erhöhung des trabekulären Knochenanteils im Oberschenkelknochen) sowie verzögerte Geschlechtsreife wurden bei einer Exposition, die basierend auf der AUC 817-fach höher als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag war, beobachtet. Die Auswirkungen auf Nieren- und Knochenentwicklung waren innerhalb der einmonatigen Erholungsphase nicht vollständig reversibel.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Lactose-Monohydrat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmüberzug

Hypromellose (2910/6) (E464)  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 3350 (E1521)  
Triacetin (E1518)  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC/PA/Aluminium Blisterpackung.

Packungen zu 14, 28, 30, 84, 90 und 98 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

Packungen zu 30 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Steglatro 5 mg Filmtabletten

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 Filmtabletten

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR STEGLATRO 5 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Steglatro 5 mg Filmtabletten  
Ertugliflozin

#### 2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 5 mg Ertugliflozin (als Ertugliflozin-Pidolsäure).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
30 x 1 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Steglatro 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR STEGLATRO 5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Steglatro 5 mg Tabletten  
Ertugliflozin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR STEGLATRO 15 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Steglatro 15 mg Filmtabletten  
Ertugliflozin

#### 2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 15 mg Ertugliflozin (als Ertugliflozin-Pidolsäure).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
30 x 1 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Steglatro 15 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR STEGLATRO 15 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Steglatro 15 mg Tabletten  
Ertugliflozin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Steglatro 5 mg Filtabletten Steglatro 15 mg Filtabletten Ertugliflozin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Steglatro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Steglatro beachten?
3. Wie ist Steglatro einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Steglatro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Steglatro und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Steglatro?

Steglatro enthält den Wirkstoff Ertugliflozin.

Steglatro gehört zu der Arzneimittelklasse der sog. Natrium-Glucose-Co-Transporter 2(SGLT2)-Hemmer.

##### Wofür wird Steglatro angewendet?

- Steglatro senkt den Blutzuckerspiegel bei erwachsenen Patienten (über 18 Jahre) mit Typ-2 Diabetes.
- Steglatro kann allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet werden.
- Sie müssen Ihr Ernährungs- und Bewegungsprogramm unbedingt fortsetzen während Sie Steglatro einnehmen.

##### Wie wirkt Steglatro?

Ertugliflozin blockiert das SGLT2-Protein in der Niere. Dies führt zur Ausscheidung des Blutzuckers über den Urin.

##### Was ist ein Typ-2 Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper nicht genügend Insulin bildet, oder das Insulin, das Ihr Körper bildet, nicht so gut wirkt wie es sollte. Ihr Körper produziert eventuell auch zu viel Zucker. In diesen Fällen steigt der Blutzuckerspiegel (Glucose im Blut) an. Dies kann zu

schwerwiegenden gesundheitlichen Folgeschäden führen, wie z. B. Erkrankungen des Herzens, der Nieren, Erblindung und Durchblutungsstörungen.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Steglatro beachten?

### **Steglatro darf nicht eingenommen werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Ertugliflozin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor und während Sie Steglatro einnehmen, wenn Sie:

- Nierenprobleme haben.
- Pilzinfektionen der Scheide oder des Penis haben oder hatten.
- jemals eine schwere Herzerkrankung oder einen Schlaganfall hatten.
- Typ-1 Diabetes haben. Steglatro sollte nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angewendet werden.
- andere blutzuckersenkende Arzneimittel einnehmen. Ihr Blutzuckerspiegel kann mit bestimmten Arzneimitteln eher zu weit absinken.
- ein erhöhtes Risiko für eine Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit) haben (z. B. wenn Sie Arzneimittel zur Entwässerung [sog. Diuretika] oder zur Blutdrucksenkung einnehmen oder wenn Sie älter als 65 Jahre sind). Fragen Sie nach, wie Sie einer Dehydratation vorbeugen können.
- Folgendes an sich wahrnehmen: rascher Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes. Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus. Diese Symptome könnten Anzeichen für eine „diabetische Ketoazidose“ sein – eine Komplikation, die Sie bei Diabetes bekommen können wegen einer erhöhten „Ketonkörper“-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, die in Laboruntersuchungen festgestellt werden kann. Das Risiko für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose kann erhöht sein bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit), plötzlichen Verringerungen der Insulindosis oder einem höheren Insulinbedarf aufgrund einer größeren Operation oder einer schweren Erkrankung.
- eine Amputation der unteren Gliedmaßen hatten.

Es ist wichtig, dass Sie Ihre Füße regelmäßig kontrollieren und alle Hinweise hinsichtlich der Fußpflege befolgen, die Sie vom medizinischen Fachpersonal erhalten haben. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie Wunden oder Verfärbungen bemerken oder wenn Sie Druckempfindlichkeit oder Schmerzen an den Füßen spüren. Einige Studien zeigen, dass die Einnahme von Ertugliflozin zu einem Anstieg von Fällen von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) geführt haben könnte.

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Empfindlichkeit, Rötung oder Schwellungen der Genitalien bzw. im Bereich zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können auf eine seltene, aber schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Infektion hindeuten. Bei dieser so genannten nekrotisierenden Fasziiitis des Perineums, auch als Fournier-Gangrän bezeichnet, wird das Unterhautgewebe zerstört. Eine Fournier-Gangrän muss unverzüglich behandelt werden.

Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Insulin oder mit Arzneimitteln zur Anregung der Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse angewendet wird, können zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämien) auftreten. Eventuell wird Ihr Arzt die Dosis Ihres Insulins oder der anderen Arzneimittel verringern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Zucker im Urin**

Aufgrund der Wirkungsweise dieses Arzneimittels kann Ihr Urintest auf Zucker (Glucose) positiv sein, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

### **Einnahme von Steglatro zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere:

- wenn Sie Arzneimittel zur Entwässerung (Diuretika) einnehmen.
- wenn Sie andere Arzneimittel zur Blutzuckersenkung wie Insulin oder Arzneimittel zur Anregung der Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse einnehmen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), informieren Sie Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Steglatro Ihrem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie schwanger sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihren Blutzucker am besten während der Schwangerschaft kontrollieren können. Nehmen Sie Steglatro nicht während der Schwangerschaft ein.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Steglatro in die Muttermilch übergeht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Baby am besten ernähren können solange Sie Steglatro einnehmen. Nehmen Sie Steglatro nicht während der Stillzeit ein.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit Insulin oder mit Arzneimitteln zur Anregung der Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse kann dazu führen, dass Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt (Hypoglykämie), wodurch Symptome wie Zittern, Schwitzen oder Sehstörungen auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Werkzeuge und Maschinen, wenn Sie sich schwindlig fühlen, während Sie Steglatro einnehmen.

### **Steglatro enthält Lactose**

Steglatro enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Steglatro einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen?**

- Die Anfangsdosis von Steglatro ist eine 5-mg-Tablette täglich. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Dosis auf 15 mg erhöht werden muss.
- Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie richtige Dosis verschreiben. Ändern Sie Ihre Dosis nicht ohne vorherige Absprache mit Ihrem Arzt.

### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Schlucken Sie die Tablette; wenn Sie Schluckbeschwerden haben, kann die Tablette zerteilt oder zermahlen werden.
- Nehmen Sie jeden Morgen eine Tablette ein. Versuchen Sie die Tablette immer zur gleichen Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen an die Einnahme zu denken.
- Sie können Ihre Tablette unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.
- Sie müssen Ihr Ernährungs- und Bewegungsprogramm unbedingt fortsetzen während Sie Steglatro einnehmen.

### **Wenn Sie eine größere Menge Steglatro eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Steglatro eingenommen haben, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Steglatro vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch fast wieder Zeit für die nächste Einnahme ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus und fahren Sie mit der Einnahme zu Ihrer gewohnten Zeit fort.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (zwei Tabletten am selben Tag), wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Steglatro abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Ihr Blutzuckerspiegel kann wieder ansteigen, wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:**

#### **Diabetische Ketoazidose (selten, kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

- erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut
- rascher Gewichtsverlust
- Übelkeit oder Erbrechen
- Bauchschmerzen
- übermäßiger Durst
- schnelle und tiefe Atmung
- Verwirrtheit
- ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes.

Dies kann unabhängig von Ihrem Blutzuckerspiegel auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Steglatro zeitweise oder ganz zu beenden.

**Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän) (nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Eine schwerwiegende Weichteilinfektion der Geschlechtsorgane (Genitalien) oder des Bereichs zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ hinsichtlich möglicher Symptome).

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus

**Wenden Sie sich so rasch wie möglich an Ihren Arzt, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:**

**Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit; häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Die Anzeichen einer Dehydratation sind:

- Mundtrockenheit
- Schwindelgefühl, Benommenheit oder Schwächegefühl, insbesondere beim Aufstehen
- Ohnmacht

Die Wahrscheinlichkeit für eine Dehydratation steigt, wenn Sie

- Nierenprobleme haben
- Arzneimittel zur Entwässerung (Diuretika) oder zur Blutdrucksenkung einnehmen
- 65 Jahre oder älter sind

**Zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie; häufig)**

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie einen zu niedrigen Blutzucker behandeln können und was Sie tun sollten, wenn bei Ihnen eines der folgenden Anzeichen auftritt. Eventuell wird Ihr Arzt die Dosis Ihres Insulins oder der anderen Arzneimittel verringern.

Anzeichen eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels können sein:

- Kopfschmerzen
- Schläfrigkeit
- Reizbarkeit
- Hungergefühl
- Schwindelgefühl
- Verwirrtheit
- Schwitzen
- Zerfahrenheitsgefühl
- Schwächegefühl
- Schneller Herzschlag

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt.

**Weitere Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Steglatro auftreten können:**

**Sehr häufig**

- Vaginale Pilzinfektion (Scheidenpilz)

**Häufig**

- Pilzinfektion des Penis

- Veränderungen beim Wasserlassen, einschließlich starker Drang zu vermehrtem Wasserlassen mit erhöhtem Volumen oder in der Nacht
- Durstgefühl
- Vaginaler Juckreiz
- Blutuntersuchungen können Veränderungen von Harnstoff im Blut zeigen
- Blutuntersuchungen können Veränderungen des Gesamtcholesterins oder des schlechten Cholesterins (dem sog. LDL-Cholesterin – eine bestimmte Art Ihres Blutfetts) zeigen
- Blutuntersuchungen können Veränderungen der Menge roter Blutkörperchen im Blut (dem sog. „Hämoglobin“) zeigen

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Blutuntersuchungen können Veränderungen zeigen, die mit einer veränderten Nierenfunktion verbunden sind (wie z. B. erhöhtes „Kreatinin“)
- Schmerzen beim Wasserlassen

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Steglatro aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blister und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blister nach „Verw. bis:“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blister nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Verpackung ist beschädigt oder zeigt Anzeichen von Fremdeinwirkung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Steglatro enthält**

- Der Wirkstoff ist Ertugliflozin.
  - Jede Steglatro 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Ertugliflozin (als Ertugliflozin-Pidolsäure).
  - Jede Steglatro 15 mg Filmtablette enthält 15 mg Ertugliflozin (als Ertugliflozin-Pidolsäure).

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat (E470b).
  - Filmüberzug: Hypromellose 2910/6 (E464), Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2), Macrogol 3350 (E1521), Triacetin (E1518), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172).

#### **Wie Steglatro aussieht und Inhalt der Packung**

- Steglatro 5 mg Filmtabletten (Tabletten) sind rosa, 6,4 x 6,6 mm groß, dreieckig, mit der Prägung „701“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.
- Steglatro 15 mg Filmtabletten (Tabletten) sind rot, 9,0 x 9,4 mm groß, dreieckig, mit der Prägung „702“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Steglatro ist in Aluminium/PVC/PA/Aluminium Blisterpackungen erhältlich. Die Packungsgrößen sind 14, 28, 30, 84, 90 und 98 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen und 30 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

#### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel: + 370 5 2780247  
 msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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



**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
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

**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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.