

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglatro 5 mg filmtabletta
Steglatro 15 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Steglatro 5 mg filmtabletta

5 mg ertugliflozin tablettánként (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában).

Ismert hatású segédanyag(ok)

28 mg laktóz tablettánként (monohidrát formájában).

Steglatro 15 mg filmtabletta

15 mg ertugliflozin tablettánként (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában).

Ismert hatású segédanyag(ok)

85 mg laktóz tablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Steglatro 5 mg filmtabletta

Rózsaszín, 6,4 × 6,6 mm-es, háromszög alakú filmtabletta, egyik oldalán „701” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.

Steglatro 15 mg filmtabletta

Vörös, 9,0 × 9,4 mm-es, háromszög alakú filmtabletta, egyik oldalán „702” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Steglatro 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására javallott diéta és testmozgás mellett:

- monoterápiában olyan betegeknél, akiknél a metformin alkalmazása intolerancia vagy ellenjavallatok miatt nem megfelelő.
- Kiegészítésként adva a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek mellé.

(A kombinációkkal és a glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásokkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ertugliflozin javasolt kezdő adagja naponta egyszer 5 mg. A naponta egyszer 5 mg ertugliflozint toleráló betegeknél a dózis naponta egyszer 15 mg-ra emelhető, ha a glykaemiás kontroll további javítása szükséges.

Amikor az ertugliflozint inzulinnal vagy az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

Az ertugliflozin-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléció áll fenn, az állapot rendezése javasolt (lásd 4.4 pont).

Ha egy adag kimaradt, azt a lehető leghamarabb be kell venni, amint azt a beteg észreveszi. A betegeknél nem szabad ugyanazon a napon két adag Steglatrót bevenniük.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A Steglatro terápia indítása előtt, és azt követően rendszeres időközönként a vesefunkció vizsgálata javasolt (lásd 4.4 pont).

A készítménnyel történő terápia indítása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR) alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc (lásd 4.4 pont).

A Steglatro adását abba kell hagyni, ha az eGFR tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc.

A Steglatro nem alkalmazható súlyos vesekárosodás esetén, végstádiumú vesebetegségben (*end-stage renal disease* – ESRD) vagy dialízist kapó betegeknél, mivel ezeknél a betegeknél a készítmény várhatóan nem hatásos.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az ertugliflozin dózismódosítása nem szükséges. Az ertugliflozint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Idős kor (≥ 65 év)

Az életkor alapján nem javasolt az ertugliflozin dózisének módosítása. A vesefunkciót és a volumen-depléció kockázatát figyelembe kell venni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A Steglatróval a 75 éves és idősebb betegeknél korlátozott a tapasztalat.

Gyermekek és serdülők

Az ertugliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Steglatrót naponta egyszer, reggel, szájon át, étellel vagy anélkül kell bevenni. Nyelészavar esetén a tablettát kettétörhető vagy összetörhető, mivel ez egy azonnali hatóanyag-leadású adagolási forma.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános információk

A Steglatro nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél.

Hypotensio/Volumendepléció

Az ertugliflozin ozmotikus diuresist idéz elő, ami az intravasculáris volumen csökkenéséhez vezethet. Ezért a Steglatro szedésének megkezdése után tünetekkel járó hypotensio jelentkezhet (lásd 4.8 pont), különösen a csökkent vesefunkciójú betegeknél (az eGFR alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc), az idős betegeknél (≥ 65 év), a diuretikumokat kapó betegeknél, vagy az olyan, vérnyomás-csökkentő terápiában részesülő betegeknél, akiknek kórtörténetében hypotensio szerepel. A Steglatro adásának megkezdése előtt a volumen státuszt értékelni, és ha az indokolt, korrigálni kell. A kezelés megkezdését követően az erre utaló jeleket és tüneteket monitorozni kell.

Hatásmechanizmusa miatt az ertugliflozin ozmotikus diuresist indukál, és növeli a szérum kreatininszintet, valamint csökkenti az eGFR-t. A szérum kreatininszint emelkedése és az eGFR csökkenése nagyobb volt a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az esetlegesen folyadékvesztéshez vezető állapotok (pl. gastrointestinalis kórképek) esetén az ertugliflozint kapó betegeknél a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a hematokritot is) és az elektrolitok gondos monitorozása javasolt. A folyadékvesztés korrigálásáig az ertugliflozin-kezelés átmeneti felfüggesztése mérlegelendő.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis ritka eseteit, köztük életveszélyes és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek a klinikai vizsgálatokban, és a forgalomba hozatalt követően a nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2-) gátlókkal kezelt betegeknél, valamint az ertugliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban is jelentettek ilyen eseteket. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek mindössze mérsékelt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabeteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb ertugliflozin dózisok esetén.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúságérzet, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álomosság esetén mérlegelni kell. Ha ezek a tünetek megjelennek, a betegeknél a ketoacidosis azonnal – a vércukorszinttől függetlenül – vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél feltételezhető vagy diagnosztizált diabeteses ketoacidosis áll fenn, az ertugliflozin-kezelést azonnal abba kell hagyni.

Nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. Az ertugliflozin-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

Az ertugliflozin kezelés megkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következő betegcsoportok esetén magasabb lehet a diabeteses ketoacidosis kockázata: alacsony rezerv béta-sejt funkciójú betegek (pl. alacsony C-peptid szintű 2-es típusú diabeteses betegek vagy látens autoimmun diabeteses felnőttek (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezető kórképekben szenvedők, azok a betegek, akiknél csökkentették az inzulin adagokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkohol abúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-gátlókat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-gátló-kezelés ismételt elkezdése nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-gátló-kezelés alatt diabeteses ketoacidosis alakult ki, kivéve, ha egy másik, egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és azt meg is szüntették.

Az ertugliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és az ertugliflozint nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabeteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeket SGLT2-gátlókkal kezelik.

Alsó végtag amputációk

Egy folyamatban lévő klinikai vizsgálatban, melynek során az előírt terápián felül ertugliflozint adtak olyan, 2-es típusú diabeteses betegeknél, akik kórtörténetében igazolt cardiovascularis megbetegedés szerepelt, az ertugliflozinnal kezelt betegeknél az alsó végtagi (elsősorban lábujj) amputáció esetek hozzávetőleg 1,2 – 1,6-szeres emelkedését figyelték meg. Egy másik SGLT2-gátlóval végzett hosszú távú klinikai vizsgálatokban szintén az alsó végtagi (elsősorban a lábujj) amputáció eseteinek növekedését figyelték meg. Mivel a kiváltó mechanizmust nem azonosították, az amputáció kockázati tényezői (az általános kockázati tényezőkön felül) nem ismertek.

Az ertugliflozin-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni azokat, a beteg kórtörténetében szereplő tényezőket, amelyek növelhetik az amputáció kockázatát. Óvintézkedésként fontolóra kell venni az amputációs események szempontjából nagyobb kockázatú betegek szoros monitorozását, valamint a rutinszerű, preventív lábápolás fontosságával és a megfelelő hidratációval kapcsolatos tanácsadást. Megfontolható az ertugliflozin-kezelés leállítása is azoknál a betegeknél, akiknél az esetlegesen amputációt megelőző állapot (pl. lábszárfekély, alsó végtagi fertőzés, osteomyelitis vagy gangraena) alakul ki.

A vesefunkció károsodása

Az ertugliflozin hatásossága függ a veseműködéstől. A hatásosság csökkent az olyan betegeknél, akik közepesen súlyos vesekárosodásban szenvednek, és valószínűleg hiányzik az olyan betegeknél, akiknek súlyos vesekárosodásuk van (lásd 4.2 pont).

A Steglatro adását nem szabad elkezdeni az olyan betegeknél, akiknél az eGFR alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc. A hatásosság csökkenése miatt a Steglatro adását abba kell hagyni, ha az eGFR tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc.

A vesefunkció monitorozása az alábbiak szerint javasolt:

- Az ertugliflozin adásának elkezdése előtt, és a kezelés alatt rendszeres időközönként (lásd 4.2 pont).
- Gyakrabban az olyan betegeknél, akiknél az eGFR alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc.

Hypoglykaemia inzulin és inzulin szekréción fokozó hatóanyagok egyidejű alkalmazása mellett

Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulin szekréción fokozó hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát okoznak (lásd 4.8 pont). Ezért az ertugliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében alacsonyabb dózisz inzulinra vagy inzulin szekréción fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Genitalis mycoticus infekciók

Az ertugliflozin növeli a genitalis mycoticus infekciók kockázatát. Az SGLT2-gátlókkal végzett vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében genitalis mycoticus infekciók szerepelnek, valamint a nem körülmetélt férfiaknál nagyobb valószínűséggel alakultak ki genitalis mycoticus infekciók (lásd 4.8 pont). A beteget monitorozni és megfelelő módon kezelni kell.

Húgyúti fertőzések

A vizeletbe történő cukor kiválasztás a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával járhat. A húgyúti fertőzések előfordulási gyakorisága nem különbözött jelentősen az 5 mg és a 15 mg ertugliflozin-csoportban (4,0% és 4,1%) és a placebo csoportban (3,9%). A legtöbb esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, és súlyos esetről nem számoltak be. A pyelonephritis vagy urosepsis kezelésekor az ertugliflozin adásának átmeneti abbahagyását kell mérlegelni.

A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitist (más néven Fournier-gangraena) jelentették. Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikum-kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttes jelentkezését tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a nekrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni a Steglatro szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Idős betegek

Idős betegeknél fokozott lehet a volumen-depléció kockázata. Az ertugliflozinnal kezelt 65 éves és idősebb betegeknél nagyobb volt a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága, mint a fiatalabb betegeknél. Az ertugliflozin hatásossága várhatóan csökken az idős, csökkent vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Szívelégtelenség

Az ertugliflozinnal a New York Heart Association (NYHA) I – II. stádiumú betegek bevonásával szerzett tapasztalat korlátozott, a NYHA III – IV. stádiumú betegekkel pedig nincs klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A Steglatro hatásmechanizmusa miatt a készítményt szedő betegek vizelet glükózvizsgálata pozitív lesz. A glykaemiás kontroll monitorozására ezért egyéb módszereket kell alkalmazni.

Interferencia az 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) méréssel

A glykaemiás kontroll 1,5-AG méréssel történő monitorozása nem javasolt, mivel az 1,5-AG mérése nem megbízható a glykaemiás kontroll vizsgálatára az SGLT2-gátlókat szedő betegeknél. A glykaemiás kontroll monitorozására ezért egyéb módszereket kell alkalmazni.

Laktóz

A tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

Az ertugliflozin hozzájárulhat a diuretikumok vízajtó hatásához, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák. Ezért az ertugliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisú inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatásai az ertugliflozin farmakokinetikájára

Az ertugliflozin elsődleges clearance-mechanizmusa az UGT1A9 és UGT2B7 általi metabolizmus.

Egészséges alanyokkal végzett, egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az ertugliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a szitagliptin, a metformin, a glimepirid vagy a szimvasztatin.

A rifampin (egy UGT- és CYP-induktor) többszöri adagjának alkalmazása az ertugliflozin AUC-t 39%-kal, és a C_{max} -ot 15%-kal csökkenti. Az expozíció ilyen csökkenése klinikailag nem jelentős, ezért a dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

Az UGT-gátlóknak az ertugliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását klinikailag nem vizsgálták, de az ertugliflozin-expozíció UGT-gátlás miatti bármilyen potenciális növekedését nem tekintik klinikailag jelentősnek.

Az ertugliflozin hatásai egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

Egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az ertugliflozinnek nincs klinikailag jelentős hatása a szitagliptin, a metformin és a glimepirid farmakokinetikai tulajdonságaira.

A szimvasztatin és az ertugliflozin egyidejű alkalmazása a szimvasztatin AUC-értékének 24%-os és C_{max} értékének 19%-os emelkedését, valamint a szimvasztatinsav AUC-értékének 30%-os és C_{max} értékének 16%-os növekedését eredményezte. A szimvasztatin és a szimvasztatinsav kisfokú emelkedésének mechanizmusa nem ismert, és az nem az ertugliflozin általi OATP-gátláson keresztül valósul meg. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ertugliflozin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek eredményei alapján az ertugliflozin befolyásolhatja a vesék fejlődését és érését (lásd 5.3 pont). Ezért a Steglatro alkalmazása nem javallt a terhesség alatt.

Szoptatás

Nincs információ az ertugliflozin emberi anyatejben való jelenlétére, a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vagy az anyatej termelésére gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Az ertugliflozin jelen van a szoptató patkányok anyatejében, és hatással volt a szoptató patkányok utódaira. Fiatal patkányoknál farmakológiailag mediált hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Mivel az emberi vesék érése *in utero* és az élet első 2 éve alatt történik, amikor a szoptatás mellett kialakuló expozíció bekövetkezhet, az újszülöttre/csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. A Steglatro alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

Az ertugliflozin emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az állatkísérletekben nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ertugliflozin nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor a Steglatrót inzulinnal vagy egy, az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, valamint a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások, mint például a posturalis szédülés emelkedett kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az 5 mg és 15 mg Steglatrót értékelő, placebokontrollos vizsgálatok összesítése

A biztonságosság elsődleges értékelését három, 26 hetes, placebokontrollos vizsgálat összesítése alapján végezték. Az ertugliflozint egy vizsgálatban monoterápiában, és két vizsgálatban kiegészítő kezelésként alkalmazták (lásd 5.1 pont). Ezek az adatok 1029 beteg ertugliflozin-expozícióját tükrözik, és az expozíció átlagos időtartama megközelítőleg 25 hét volt. A betegek naponta egyszer kaptak 5 mg ertugliflozint (N = 519), 15 mg ertugliflozint (N = 510) vagy placebót (N = 515).

A klinikai programban leggyakrabban jelentett mellékhatás a vulvovaginalis mycoticus fertőzés és más, női genitális mycoticus infekciók voltak. Ritkán súlyos diabeteses ketoacidosis fordult elő. A gyakoriságokat lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” részben, és lásd 4.4 pont.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	Vulvovaginalis mycoticus infekciók és egyéb női genitális mycoticus infekciók* [†]
Gyakori	Candida okozta balanitis és a férfi genitáliák egyéb gombás fertőzései* [†]
Nem ismert	A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia* [†]
Ritka	Diabeteses ketoacidosis* [†]
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Volumen-deplécio* [†]

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Gyakoribb vizelettürítés‡
Nem gyakori	Dysuria, emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulus filtrációs ráta†
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori	Vulvovaginalis pruritus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Szomjúságérzet§
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Megváltozott szérum lipidszint¶, emelkedett hemoglobinszint**, emelkedett karbamidnitrogén-szint a vérben¶¶

* Lásd 4.4 pont.

† További információkért lásd az alábbi alpontokat.

‡ Beleértve: pollakisuria, sürgető vizeletürítési inger, polyuria, megnövekedett vizeletmennyiség és nocturia.

§ Beleértve: szomjúságérzet és polydipsia.

¶ Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos százalékos változás a következő volt: LDL-koleszterinszint 5,8% és 8,4%, vs. 3,2%; összkoleszterinszint 2,8% és 5,7%, vs. 1,1%, azonban HDL-C 6,2% és 7,6% vs. 1,9%. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékhez képest bekövetkezett százalékos változás középértéke a következő volt: trigliceridek -3,9% és -1,7%, vs. 4,5%.

** Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akiknél a hemoglobinszint emelkedése legalább 1 alkalommal > 2,0 g/dl volt, magasabb volt az 5 mg és 15 mg ertugliflozin-csoportokban (4,7% és 4,1%), mint a placebo csoportban (0,6%).

¶¶ Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akiknél a vér karbamidnitrogén-szint értékei bármikor ≥ 50%-os, és a normálérték felső határát meghaladó emelkedést mutattak, számszerűen magasabb volt az ertugliflozin 5 mg és 15 mg csoportban (7,9% és 9,8%), mint a placebo csoportban (5,1%).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Volumen-depléció

Az ertugliflozin ozmotikus diuresis idéz elő, ami az intravasculáris volumen csökkenéséhez, valamint a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatásokhoz vezethet. Az összesített placebo-kontrollos vizsgálatokban a volumen-deplécióval összefüggő nemkívánatos események (dehydratio, posturalis szédülés, presyncope, ájulás, hypotensio és orthostaticus hypotensio) előfordulási gyakorisága alacsony volt (< 2%), és nem különbözött jelentősen az ertugliflozin- és a placebo csoportok esetén. A III. fázisú vizsgálatok szélesebb körű összesítésének alsó csoport-analíziseiben azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² volt, azoknál a betegeknél, akiknek a kora ≥ 65 év volt, valamint a diuretikumokat kapó betegeknél magasabb volt a volumen-depléció előfordulási gyakorisága az ertugliflozin-csoportban, mint a komparátor-csoportban (lásd 4.2 és 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² volt, az előfordulási gyakoriság 5,1% volt az 5 mg ertugliflozin, 2,6% volt a 15 mg ertugliflozin, és 0,5% volt a komparátor-csoportban, és azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR 45 - < 60 ml/perc/1,73 m² volt, az incidenciák 6,4%, 3,7% és 0% voltak.

Hypoglykaemia

A placebo-kontrollos összesített vizsgálatokban a dokumentált hypoglykaemia előfordulási aránya magasabb volt az 5 mg és 15 mg ertugliflozin csoportokban (5,0% és 4,5%) a placeboval összehasonlítva (2,9%). Ebben a populációban a súlyos hypoglykaemia előfordulási gyakorisága minden csoportban 0,4% volt. Amikor az ertugliflozint monoterápiában alkalmazták, a hypoglykaemiás események előfordulási gyakorisága az ertugliflozin-csoportban 2,6% volt mindkét csoportban, és 0,7% volt a placebo csoportban. Amikor a metformin mellé kiegészítésként adva alkalmazták, a hypoglykaemiás események előfordulási gyakorisága az 5 mg ertugliflozin-csoportban 7,2%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 7,8%, és a placebo csoportban 4,3% volt.

Amikor az ertugliflozint metformin mellé adták, és a szulfonilureával hasonlították össze, a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága magasabb volt a szulfonilurea (27%), mint az ertugliflozin esetén (5,6% az 5 mg és 8,2% a 15 mg ertugliflozin esetén).

Az inzulint, szulfonilureát vagy meglitinideket háttérkezelésként kapó, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dokumentált hypoglykaemia 36%, 27% és 36% volt az 5 mg ertugliflozint, 15 mg ertugliflozint és placebo-t kapó betegeknél (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Diabeteses ketoacidosis

A klinikai program alatt ketoacidosist azonosítottak a 3409, ertugliflozinnal kezelt beteg közül 3-nál (0,1%), és a komparátorral kezelt betegek 0,0%-ánál (lásd 4.4 pont).

Emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulus filtrációs ráta és vesével összefüggő események

Az átlagos kreatininszint kezdeti emelkedése és az átlagos eGFR csökkenése az ertugliflozinnal kezelt betegeknél a folyamatos kezelés alatt rendszerint átmeneti volt. A vizsgálat megkezdésekor közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél az átlagos változás nagyobb volt, és a 26. hétre nem tért vissza a kiindulási értékre. Ezek a változások a kezelés abbahagyása után normalizálódtak.

A vesével összefüggő mellékhatások (pl. akut vesekárosodás, károsodott vesefunkció, akut prerenalis insufficiencia) jelentkezhettek az ertugliflozinnal kezelt betegeknél, különösen a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ahol a vesével összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága 2,5%, 1,3% és 0,6% volt az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és a placebóval kezelt betegeknél.

Genitalis mycoticus infekciók

Három placebokontrollos klinikai vizsgálat összesítésében a női genitalis mycoticus infekciók (pl. genitalis candidiasis, genitalis gombás fertőzés, hüvelyi fertőzés, vulvitis, vulvovaginalis candidiasis, vulvovaginalis mycoticus fertőzés, vulvovaginitis) az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és placebóval kezelt betegek 9,1%-ánál, 12%-ánál és 3,0%-ánál fordult elő. Nőknél a kezelés genitalis mycoticus infekciók miatti abbahagyása az ertugliflozinnal kezelt betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont).

Ugyanebben az összesítésben a férfi genitalis mycoticus infekciók (pl. a candida balanitis, balanoposthitis, genitalis fertőzés, genitalis gombás fertőzés) az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és placebóval kezelt betegek 3,7%-ánál, 4,2%-ánál és 0,4%-ánál fordultak elő. A férfi genitalis mycoticus infekciók gyakrabban fordultak elő a nem körülmetélt férfiaknál. Férfiaknál a kezelés genitalis mycoticus infekciók miatti abbahagyása az ertugliflozinnal kezelt betegek 0,2%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál fordult elő. Ritka esetekben phimosisról számoltak be, és egyes esetekben circumcisiót is végeztek (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az ertugliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 300 mg-os *per os* dóziséig és 2 héten át tartó, legfeljebb napi 100 mg-os többszöri adagolásig nem mutatott semmilyen toxicitást. Túlادagolás okozta potenciális akut tüneteket és panaszokat nem azonosítottak.

Túlادagolás esetén a szokásos szupportív intézkedéseket kell alkalmazni (pl. a nem felszívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai monitorozás alkalmazása és szupportív kezelés elkezdése), amelyeket a beteg klinikai státusza határoz meg. Az ertugliflozin haemodialysissel történő eltávolítását nem vizsgálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, Nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2-)-gátlók, ATC kód: A10BK04.

Hatásmechanizmus

Az SGLT2 a glomeruláris filtrátumból a keringésbe történő glükóz reabszorpcióért felelős legfőbb transzporter. Az ertugliflozin egy potens, szelektív és reverzibilis SGLT2-gátló. Az SGLT2 gátlásával az ertugliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz renalis reabszorpcióját, és csökkenti a glükóz renalis küszöbértékét, ennek következtében növeli a vizelettel történő glükózkiválasztást.

Farmakodinámiás hatások

Vizelettel történő glükózkiválasztás és vizeletmennyiség

Az ertugliflozin egyszeri és többszöri adagolású alkalmazását követően egészséges vizsgálati alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének dózisfüggő növekedését figyelték meg. A dózis-válasz modellezése azt mutatja, hogy az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél közel maximális, vizelettel történő glükózkiválasztást eredményez, ami a maximális gátlás 87%-ának, illetve 96%-ának biztosítását jelenti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát 7 multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo- vagy aktív komparátor-kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták, amelyekben 4863, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt, beleértve egy 468, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteggel végzett vizsgálatot is. A rasszok szerinti megoszlás a következő volt: 76,8% fehér bőrű, 13,3% ázsiai, 5,0% fekete bőrű és 4,8% egyéb. Hispán és latino betegek adták a populáció 24,2%-át. A betegek átlagéletkora 57,8 év (szélső értékek 21 év - 87 év) volt, a betegek 25,8%-a ≥ 65 éves és a betegek 4,5%-a ≥ 75 éves volt.

Az ertugliflozint monoterápiaként és metforminnal és/vagy egy dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4-)-gátlóval kombinációban adva vizsgálták. Az ertugliflozint az aktuális diabetes-kezeléssel kombinálva is vizsgálták, beleértve az inzulint és egy szulfonilureát is, 2-es típusú diabetesben és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Monoterápia

Összesen 461, diétával és testmozgással nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatban, ami az ertugliflozin monoterápia hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Ezeket a betegeket, akik nem kaptak semmilyen, hyperglykaemia-ellenes kezelést, napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placeboóra randomizálták (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A 26 hetes Steglatro monoterápia placebokontrollos vizsgálatának eredményei*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	8,2	8,4	8,1
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,8	-1,0	0,2
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-1,0 [‡] (-1,2, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4, -0,9)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Testtömeg (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	94,0	90,6	94,2
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,2	-3,6	-1,4
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-1,8 [‡] (-2,6, -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0, -1,3)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

† A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre, a kiindulási eGFR-re és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

‡ p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

§ p < 0,001 a placebohoz képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

A metformin mellett kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin

Összesen 621, metformin monoterápiával (≥ 1500 mg/nap) nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatban, ami a metforminnal kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. A betegeket napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placeboóra randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A 26 hetes, metforminnal kombinált Steglatro placebokontrollos vizsgálatának eredményei*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Kiindulási érték (átlag)	8,1	8,1	8,2
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,7	-0,9	-0,0
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Testtömeg (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Kiindulási érték (átlag)	84,9	85,3	84,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,0	-2,9	-1,3
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

† A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre (metformin monoterápia vagy metformin + egy másik AHA), a kiindulási eGFR-re (folyamatos), a randomizációkor a menopauza státusz sztrátumra (férfiak, premenopauzában lévő nők, a perimenopauzában lévő vagy < 3 éve posztmenopauzában lévő nők, a ≥ 3 éve posztmenopauzában lévő nők) és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

‡ p ≤ 0,001 a placebohoz viszonyítva.

§ p < 0,001 a placebohoz képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozint és glimepiridet összehasonlító, aktív-kontrollos vizsgálat

Összesen 1326, metformin monoterápiával nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 52 hetes, aktív komparátor-kontrollos vizsgálatban, ami a metforminnal kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Ezeket a metformin monoterápiát (≥ 1500 mg/nap) kapó betegeket naponta egyszer adott 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy glimepiridre randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként. A glimepirid adását napi 1 mg-mal kezdték el, amit 6 mg-os vagy 8 mg-os maximális napi adagig (az adott országban engedélyezett maximális adagtól függően) vagy a maximális tolerált dóziszig emeltek, vagy a hypoglykaemia elkerülése vagy kezelése érdekében csökkentették. A glimepirid átlagos napi adagja 3,0 mg volt (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A metforminnal nem megfelelően kontrollált betegek kiegészítő Steglatro és glimepirid kezelését összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat eredményei az 52. héten*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Kiindulási érték (átlag)	7,8	7,8	7,8
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,6	-0,6	-0,7
A glimepiridhez viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Testtömeg (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Kiindulási érték (átlag)	87,9	85,6	86,8
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,0	-3,4	0,9
A glimepiridhez viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre (monoterápia vagy kettős kezelés), a kiindulási eGFR-re (folyamatos) és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga. Az időt kategória változóként kezelték.

[‡] A non-inferioritást akkor jelentették ki, amikor az átlagos különbségre vonatkozó kétoldalas 95%-os konfidencia intervallum (CI) felső határa kevesebb mint 0,3%.

[§] $p < 0,001$ a glimepiridhez viszonyítva.

A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin és szitagliptin faktoriális vizsgálata

Összesen 1233, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 26 hetes, aktív kontrollos vizsgálatban, ami a 100 mg szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte, és hasonlította össze az egyes összetevőkével. A metformin monoterápiával (≥ 1500 mg/nap) nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses betegeket az öt, aktív terápiás kar valamelyikébe randomizálták: naponta egyszer 5 mg vagy 15 mg ertugliflozint, 100 mg szitagliptint vagy 5 mg vagy 15 mg ertugliflozinnal kombinált 100 mg szitagliptint adtak, a háttérkezelésként adott metformin terápia folytatása mellett, kiegészítésként (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott Steglatrót és szitagliptint, valamint a monoterápiában adott egyes összetevőket összehasonlító faktoriális vizsgálat eredményei a 26. héten*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Szitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + Szitagliptin 100 mg	Steglatro 15 mg + Szitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Kiindulási érték (átlag)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Placebóhoz viszonyított					
Szitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Steglatro 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
(LS átlag [†] , 95%-os CI)					
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Testtömeg (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Kiindulási érték (átlag)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Eltérés a szitagliptinhez képest (LS átlag [†] , 95%-os CI)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, a kiindulási eGFR-re és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a kontroll-csoporthoz hasonlítva.

[§] p < 0,001 az ertugliflozin vagy a szitagliptin megfelelő dózisához képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modelltől származtak).

A metformin és szitagliptin mellett kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin

Összesen 463, metforminnal (≥ 1500 mg/nap) és naponta egyszer adott 100 mg szitagliptinnel nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatban, ami az ertugliflozin hatását és biztonságosságát értékelte. A betegeket napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebóra randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin és szitagliptin terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A 26 hetes, metforminnal és szitagliptinnel kombinált, kiegészítésként adott Steglatro vizsgálatának eredményei*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	8,1	8,0	8,0
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,8	-0,9	-0,1
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Testtömeg (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	87,6	86,6	86,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,3	-3,0	-1,3
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

Ertugliflozin és szitagliptin kombinált kezelés

Összesen 291, diétával és testmozgással nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, 26 hetes vizsgálatban, ami a szitagliptinnel kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Ezeket a betegeket, akik nem kaptak semmilyen, hyperglykaemia-ellenes kezelést, napi egyszeri, szitagliptinnel (100 mg) kombinált 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placeboóra randomizálták (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Az ertugliflozin és szitagliptin kombinált kezelés vizsgálatának eredményei a 26. héten*

	Ertugliflozin 5 mg + Szitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Szitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Kiindulási érték (átlag)	8,9	9,0	9,0
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-1,6	-1,7	-0,4
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] és 95%-os CI)	-1,2 [‡] (-1,5, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6, -0,9)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Testtömeg (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Kiindulási érték (átlag)	90,8	91,3	95,0
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-2,9	-3,0	-0,9
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-2,0 [‡] (-3,0, -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1, -1,1)	

* Az N tartalmazza az összes olyan beteget, aki legalább egy dózist kapott a vizsgált gyógyszerből, és akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, és az idő és a kezelés kölcsönhatására egy longitudinális modell alapján korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

[§] p < 0,001 a placebohoz képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modelltől származtak).

Közepesen súlyos vesekárosodás

Az ertugliflozin hatásosságát külön is vizsgálták egy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő diabeteses betegekre tervezett vizsgálatban (468 beteg, akinek az eGFR-je ≥ 30 – < 60 ml/perc/1,73 m²).

A HbA1c-ben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás legkisebb négyzetes becslésének átlaga (95%-os CI) -0,26 (-0,42, -0,11), -0,29 (-0,44, -0,14), és -0,41 (-0,56, -0,27) volt a placebo-, a 5 mg ertugliflozin- és a 15 mg ertugliflozin-csoportok esetén. Az ertugliflozin-karon észlelt HbA1c-csökkenés nem különbözött jelentősen a placebo mellett észlelttől. A glykaemiás hatásosság előre meghatározott analizisét zavarta a tiltott antihyperglykaemiás gyógyszer egyidejű alkalmazása. Egy későbbi analizisben, amelyből kizárták azokat a betegeket, akik tiltott gyógyszert alkalmaztak, az 5 mg és a 15 mg ertugliflozin a HbA1c -0,14-os (-0,36, 0,08) és -0,33-os (-0,55, -0,11), placeboóra korrigált csökkenésével társult.

Éhomi plazma glükózsztint

Három placebo-kontroll vizsgálatban az ertugliflozin az éhomi plazma glükózsztint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén az éhomi plazma glükózsztint placeboóra korrigált csökkenése 1,92 és 2,44 mmol/l volt a monoterápia, 1,48 és 2,12 mmol/l volt a metformin mellé kiegészítésként adott kezelés, és 1,40 és 1,74 mmol/l volt a metformin és szitagliptin mellé kiegészítésként adott kezelés esetén.

Az ertugliflozin és szitagliptin kombináció az éhomi plazma glükózsztint szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint az önmagában adott szitagliptin vagy ertugliflozin, vagy a placebo. Az 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin és szitagliptin kombináció az éhomi plazma glükózsztint 0,46 - 0,65 mmol/l-es további csökkenését eredményezte a monoterápiában adott ertugliflozinhoz képest, vagy 1,02 - 1,28 mmol/l-es további csökkenését eredményezte a monoterápiában adott szitagliptinhez képest. A szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin mellett a placeboóra korrigált csökkenés 2,16 mmol/l és 2,56 mmol/l volt.

Hatásosság $\geq 8\%$ kiindulási HbA1c-szintű betegeknél

A diétából és testmozgásból álló kezelést kapó, 7-10,5%-os kiindulási HbA1c-szintű betegekkel végzett monoterápiás vizsgálat során a $\geq 8\%$ kiindulási HbA1c-szintű betegek alcsoportjában a HbA1c placebóra korrigált csökkenése 1,11% volt az 5 mg ertugliflozin, és 1,52% volt a 15 mg ertugliflozin esetén.

A metformin mellé kiegészítésként adott ertugliflozin vizsgálata során a 7-10,5%-os kiindulási HbA1c-szintű betegeknél a HbA1c placebóra korrigált csökkenése a $\geq 9\%$ kiindulási HbA1c-szintű betegek alcsoportjában 1,31% volt az 5 mg ertugliflozin, és 1,43% volt a 15 mg ertugliflozin esetén.

Az olyan, metforminnal nem megfelelően kontrollált betegek vizsgálatában, akiknek a kiindulási HbA1c-szintje 7,5% és 11,0% közé esett, a $\geq 10\%$ kiindulási HbA1c-szintű betegek alcsoportjában a szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin a HbA1c 2,35%-os és 2,66%-os csökkenését eredményezte, szemben az önmagában adott 5 mg ertugliflozin, 15 mg ertugliflozin és szitagliptin mellett, észlelt 2,10%-os, 1,30%-os és 1,82%-os csökkenéssel.

Posztprandiális glükózsztint

A monoterápiával végzett vizsgálatban az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a 2 órás posztprandiális glükózsztint 3,83 és 3,74 mmol/l-es, placebóra korrigált, statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte.

Vérnyomás

Három 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatban az ertugliflozin csökkentette a szisztolés vérnyomást. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén a szisztolés vérnyomás placebóra korrigált, statisztikailag szignifikáns csökkenése 2,9 Hgmm - 3,7 Hgmm, valamint 1,7 Hgmm - 4,5 Hgmm közé esett.

Egy 52 hetes, aktív-kontrollos, glimepiriddel összehasonlító vizsgálatban a szisztolés vérnyomás kiindulási értékhez viszonyított csökkenése 2,2 Hgmm és 3,8 Hgmm volt az 5 mg és a 15 mg ertugliflozin esetén, miközben a glimepiriddel kezelt betegeknél a szisztolés vérnyomás 1,0 Hgmm-rel emelkedett a kiindulási értékhez képest.

Alcsoport analízis

Az ertugliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a HbA1c klinikailag jelentős csökkenését figyelték meg az életkor, nemi hovatartozás, rassz, etnikai hovatartozás, földrajzi régió, kiindulási BMI, kiindulási HbA1c, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus időtartama által meghatározott alcsoportokban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az ertugliflozin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános bevezető

Az ertugliflozin farmakokinetikai tulajdonságai egészséges vizsgálati alanyoknál és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél hasonlóak. A dinamikus egyensúlyi állapotú plazma AUC és C_{max} 398 ng-óra/ml és 81 ng/ml volt a napi egyszeri 5 mg ertugliflozin-kezelés, és 1193 ng-óra/ml és 268 ng/ml volt a napi egyszeri 15 mg ertugliflozin-kezelés esetén. A dinamikus egyensúlyi állapot az ertugliflozin napi egyszeri adagolása mellett 4–6 nap után került elérésre. Az ertugliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikát, és többszöri adagolás után legfeljebb 10–40%-a akkumulálódik a plazmában.

Felszívódás

5 mg és 15 mg ertugliflozin egyszeri dózisú orális alkalmazása után az ertugliflozin plazma csúcskoncentrációja (medián T_{max}) éhomi körülmények között 1 órával a bevétel után alakult ki. Az ertugliflozin plazma C_{max} és AUC-értéke 0,5 mg – 300 mg közé eső egyszeri dózisok és 1 mg –

100 mg közé eső többszöri dózisok adása után a dózissal arányos módon növekszik. Egy 15 mg-os dózis alkalmazása után az ertugliflozin abszolút orális biohasznosulása megközelítőleg 100%.

Az ertugliflozin nagy zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étellel történő adása az ertugliflozin C_{max} -értékét 29%-kal csökkenti, és a T_{max} -értékét 1 órával megnyújtja, de az éhomi állapothoz képest nem változtatja meg az AUC-t. Az étel ertugliflozin farmakokinetikájára gyakorolt, megfigyelt hatását nem tartják klinikailag jelentősnek, és az ertugliflozin alkalmazható étellel vagy anélkül is. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az ertugliflozint az étkezésre való tekintet nélkül adták.

Az ertugliflozin *in vitro* a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia protein (BCRP) transzporterek szubsztrátja.

Eloszlás

Az ertugliflozin dinamikus egyensúlyi állapotú, átlagos megoszlási térfogata egy intravénás dózis után 86 l volt. Az ertugliflozin plazma fehérjekötődése 93,6%, és az ertugliflozin plazmakoncentrációjától független. A plazmafehérje kötődés nem változik jelentősen a vese- vagy májkárosodott betegeknél. Az ertugliflozin vér-/plazmakoncentráció aránya 0,66.

Az ertugliflozin *in vitro* nem szubsztrátja a szerves anion transzportereknek (OAT1, OAT3), a szerves kation transzportereknek (OCT1, OCT2), vagy a szerves anion transzporter polipeptideknek (OATP1B1, OATP1B3).

Biotranszformáció

Az ertugliflozin elsődleges clearance-mechanizmusa a metabolizmus. Az ertugliflozin fő metabolikus útvonala az UGT1A9 és az UGT2B7-mediált, két glükuroniddá történő O-glükuronidáció, amelyek a klinikailag releváns koncentrációkban farmakológiailag inaktívak. Az ertugliflozin CYP-mediált (oxidatív) metabolizmusa minimális (12%).

Elimináció

Egy intravénás 100 µg-os dózis adása után az átlagos szisztémás plazma-clearance 11 l/óra volt. A 2-es típusú diabetesben szenvedő, egészséges veseműködésű betegeknél az átlagos eliminációs felezési időt a populációs farmakokinetikai analízis alapján 17 órának becsülték. Egy [¹⁴C]-ertugliflozin belsőleges oldat egészséges vizsgálati alanyoknak történő adása után a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás megközelítőleg 41%-a eliminálódott a székletben, és 50%-a a vizeletben. Az alkalmazott dózis mindössze 1,5%-a választódott ki változatlan ertugliflozin formájában a vizeletben, és 34%-a változatlan ertugliflozin formájában a székletben, ami valószínűleg a glükuronid metabolitok bilieris excretiójának, majd azt követő, anyavegyületté történő hidrolízisének a következménye.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy 2-es típusú diabetesben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel (az eGFR alapján meghatározva) végzett I. fázisú klinikai farmakológiai vizsgálatban 15 mg ertugliflozin egyszeri dózisának adása után az ertugliflozin AUC átlagos növekedése ≤ 1,7-szeres volt, az egészséges veseműködésű betegekéhez képest. Az ertugliflozin AUC ezen növekedését nem tartják klinikailag jelentősnek. Nem volt klinikailag jelentős különbség az ertugliflozin C_{max} -értékei között a különböző vesefunkciójú csoportok esetén. A 24 órás, vizelettel történő glükózkiválasztás a vesekárosodás súlyosságának növekedésével párhuzamosan csökkent (lásd 4.4 pont). Az ertugliflozin plazmafehérje kötődése változatlan volt a vesekárosodott betegeknél.

Májkárosodás

A közepesen súlyos májkárosodás (a Child–Pugh stádiumbeosztás alapján) nem eredményezte az ertugliflozin-expozíció növekedését. Az ertugliflozin AUC megközelítőleg 13%-kal csökkent, és a C_{max} körülbelül 21%-kal csökkent az egészséges májműködésű betegeknél észlelthez képest. Az ertugliflozin-expozíció ilyen csökkenését nem tartják klinikailag jelentősnek. Nincs klinikai tapasztalat a Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegekkel. Az ertugliflozin plazmafehérje kötődése változatlan volt a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegekkel a nem végeztek ertugliflozin vizsgálatokat.

Az életkor, a testtömeg, a nem és a rassz hatásai

A populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak, a testtömegnek, a nemnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása az ertugliflozin farmakokinetikai tulajdonságaira.

Gyógyszerkölcsonhatások

Az ertugliflozin *in vitro* vizsgálata

In vitro vizsgálatokban az ertugliflozin és az ertugliflozin-glükuronidok nem gátolták és nem inaktiválták a CYP 1A2-t, 2C9-et, 2C19-et, 2C8-at, 2B6-ot, 2D6-ot vagy 3A4-et, és nem indukálták a CYP 1A2-t, 2B6-ot vagy 3A4-et. Az ertugliflozin és az ertugliflozin-glükuronidok *in vitro* nem gátolták az UGT 1A6, 1A9 vagy 2B7 aktivitását. Az ertugliflozin magasabb koncentrációkban *in vitro* az UGT 1A1 és 1A4 gyenge inhibitora volt, ami klinikailag nem jelentős. Az ertugliflozin-glükuronidoknak nem volt hatása ezekre az izoenzimekre. Összességében nem valószínű, hogy az ertugliflozin befolyásolja az ezen enzimek által eliminált, egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait.

Az ertugliflozin vagy az ertugliflozin-glükuronidok klinikailag releváns koncentrációkban *in vitro* nem gátolják jelentősen a P-gp-, OCT2-, OAT1- vagy OAT3-transzportereket vagy az OATP1B1 és OATP1B3 transzportáló polipeptideket. Összességében nem valószínű, hogy az ertugliflozin befolyásolja az olyan, egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait, amelyek az ilyen transzporterek szubsztrátjai.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

Ismételt adagolású, orális dózistoxicitási vizsgálatokat végeztek egereknél, patkányoknál és kutyáknál, legfeljebb 13, 26 és 39 héten keresztül. A mellékhatásnak tartott, toxicitásra utaló tüneteket rendszerint a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) 77-szeresével azonos vagy annál magasabb expozícióknál figyelték meg. A toxicitás nagy része összhangban volt a vizeleten keresztüli cukorürítéssel összefüggő farmakológiai hatással, és ezek közé tartozott a csökkent testtömeg és testzsír, a fokozott táplálékfogyasztás, a hasmenés, a dehydratio, a csökkent szérumban glükózszint, valamint egyéb szérumban paraméterek növekedése, amelyek reflektáltak a fokozott fehérjemetabolizmusra és gluconeogenesisre, valamint az elektrolit-egyensúlyzavarra, és a vizelettel összefüggő változásokra, mint például a polyuria, glucosuria és calciuria. A glucosuriával és/vagy a calciuriával összefüggő mikroszkopikus változásokat csak rágcsőknél figyelték meg, és ezek közé tartozott a renális tubulusok kitágulása, a zona glomerulosa hypertrophiája a mellékvesékben (patkányoknál) és a trabecularis csontállomány erősödése (patkányoknál). A hányás kivételével nem észleltek toxicus mellékhatást kutyáknál, a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) 379-szerese mellett.

Karcinogenitás

A 2 éves, egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatban az ertugliflozint szájon át végzett tömással adták, napi 5, 15 és 40 mg/ttkg-os dózisokban. A legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os dózisokig nem volt az ertugliflozinnal összefüggő, daganatos elváltozás (a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) körülbelül 41-szerese). A 2 éves, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban az ertugliflozint szájon át végzett tömással adták, napi 1,5, 5 és 15 mg/ttkg-os dózisokban. Az ertugliflozinnal összefüggő, daganatos elváltozások közé tartozott a napi 15 mg/ttkg-os dózis mellett észlelt, mellékvesévelő benignus phaeochromocytómája a hím

patkányoknál. Ezt a vizsgálati eredményt a szénhidrát malabszorpciónak tulajdonították, ami a kalcium homeosztázis megváltozásához vezet, és emberek esetén nem tartották releváns kockázatnak. A daganatok tekintetében észlelhető mellékhatást nem okozó szint a napi 5 mg/ttkg volt (a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) körülbelül 16-szorosa).

Mutagenitás

Az ertugliflozin a mikrobiális reverz mutációk, az *in vitro* cytogenetikai (humán lymphocyták) és a patkányokkal végzett, *in vivo* mikronukleusz vizsgálatokban nem volt sem mutagén, sem klasztogén, sem metabolikus aktiváció mellett, sem anélkül.

Reprodukciós toxicitás

A patkányokkal végzett fertilitási és embrionális fejlődési vizsgálatban a hím és nőstény patkányoknak ertugliflozint adtak, napi 5, 25 és 250 mg/ttkg-os dózisban. A napi 250 mg/ttkg-os dózis mellett nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatásokat (az AUC-k összehasonlítása alapján a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció körülbelül 386-szorosa). Az ertugliflozin, olyan anyai expozíciós szintek mellett, amelyek az AUC alapján 239-szer és 1069-szer nagyobbak voltak, mint a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag mellett észlelt humán expozíció, nem befolyásolta hátrányosan a fejlődés kimenetelét patkányoknál és nyulaknál. Anyai toxicitást előidéző dózisok (napi 250 mg/ttkg) mellett patkányoknál alacsonyabb foetalis életképességet és a visceralis malformációk magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték olyan anyai expozíció mellett, ami a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag melletti expozíció 510-szerese volt.

A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban csökkent postnatalis növekedést és fejlődést figyeltek meg patkányoknál, amikor az ertugliflozint a gesztáció 6. napjától a szoptatás 21. napjáig adták, napi ≥ 100 mg/ttkg-os adagban (az AUC alapján ez megközelítőleg 239-szer nagyobb mint a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag mellett észlelt humán expozíció). A nemi érés mindkét nemnél később a napi 250 mg/ttkg-os adag mellett (az AUC alapján ez megközelítőleg 620-szor nagyobb mint a napi 15 mg-os javasolt maximális humán dózis mellett észlelt expozíció).

Amikor az ertugliflozint fiatal patkányoknak, a 21. postnatalis naptól a 90. postnatalis napig adták – ami a humán terhesség második trimesztere késői időszakának és a harmadik trimeszternek megfelelően a vesék fejlődésének periódusa –, a vesék megnövekedett tömegét, a vesemedencék és a renalis tubulusok dilatációját, valamint renalis tubularis mineralizációt észleltek az AUC alapján a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag mellett észlelt expozíció 13-szorosánál. A csontokra gyakorolt hatásokat (rövidebb femur hossz, a trabecularis csontállomány erősödése a femurban), valamint késleltetett pubertást figyeltek meg az AUC alapján a javasolt, napi 15 mg-os maximális humán dózis mellett észlelt expozíció 817-szeresénél. A vesékre és a csontokra gyakorolt hatások az 1 hónapos regenerációs időszak után nem voltak teljesen reverzibilisek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Laktóz-monohidrát

(A típusú) karboximetil-keményítő-nátrium

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz 2910/6 (E464)

Laktóz-monohidrát

Makrogol 3350 (E1521)

Triacetin (E1518)

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/PVC/PA/Alu buborékcsomagolás.

14, 28, 30, 84, 90 és 98 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, nem perforált buborékcsomagolásban.
30 × 1 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Steglatro 5 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A STEGLATRO 5 mg kartondoboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglatro 5 mg filmtabletta
ertugliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ertugliflozin filmtablettánként (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Steglatro 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A STEGLATRO 5 mg buborécsomagolása

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglatro 5 mg tabletta
ertugliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A STEGLATRO 15 mg kartondoboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglatro 15 mg filmtabletta
ertugliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ertugliflozin filmtablettánként (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Steglatro 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A STEGLATRO 15 mg buborécsomagolása

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglatro 15 mg tableta
ertugliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Steglatro 5 mg filmtabletta Steglatro 15 mg filmtabletta ertugliflozin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Steglatro és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Steglatro szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Steglatrót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Steglatrót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Steglatro és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Steglatro?

A Steglatro hatóanyagként ertugliflozint tartalmaz.

A Steglatro a nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2-)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Steglatro?

- A Steglatro felnőtt (18 éves és idősebb), 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél csökkenti a vércukorszintet.
- A Steglatro önmagában vagy bizonyos egyéb, a vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazható.
- A Steglatro szedése alatt is folytatnia kell az Ön számára előírt diétát és testmozgást.

Hogyan hat a Steglatro?

Az ertugliflozin úgy hat, hogy gátolja a vesében lévő SGLT2 nevű fehérjét. Ennek hatására a vérben lévő cukor a vizelettel ürül ki.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő inzulint vagy a termelt inzulin nem fejt ki a hatását olyan jól, ahogyan kellene. A szervezet ezen kívül túl sok cukrot is termelhet. Amikor ez bekövetkezik, a cukor (glükóz) felhalmozódik a vérben. Ez súlyos

egészségügyi problémákat okozhat, például szívbetegséget, vesebetegséget, vakságot és vérkeringési zavarokat.

2. Tudnivalók a Steglatro szedése előtt

Ne szedje a Steglatrót:

- ha allergiás az ertugliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszélgjen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt és miközben a Steglatrót szedi, ha:

- Önnek vesebetegsége van.
- Önnek gombás fertőzése van vagy korábban volt a hüvelyében vagy a hímvesszőjén.
- Ön súlyos szívbetegségben szenved vagy valaha szenvedett, vagy ha szélütése volt.
- Önnek 1-es típusú cukorbetegsége van. A Steglatro nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére.
- Ön más, cukorbetegségre ható gyógyszereket szed. Bizonyos gyógyszerek hatására nagyobb valószínűséggel alakul ki Önnél alacsony vércukorszint.
- Önt veszélyeztetheti a kiszáradás (például, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizelettermelést [vízhajtók], csökkentik a vérnyomást, illetve ha Ön 65 évesnél idősebb). Kérdezze meg, hogy milyen módszerekkel lehet megelőzni a kiszáradást.
- Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságérzetet, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémcs ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizeletének vagy a verejtékének a szaga, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, mely egy olyan probléma, ami a cukorbetegség esetén, a vizeletében vagy a vérben található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése, vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- Önnek alsó végtagi amputációja volt.

Fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait, és az egészségügyi szakemberektől kapott valamennyi, lábápolásra és megfelelő vízfogyasztásra vonatkozó tanácsot betartsa. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha bármilyen sebet vagy elszíneződést vesz észre, illetve ha nyomásérzékenységet vagy fájdalmat érez a lábában. Néhány vizsgálat azt mutatja, hogy az ertugliflozin hozzájárulhat az alsó végtagi (főként lábujj) amputációs esetek számának növekedéséhez.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szerveken vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nekrotizáló faszciitiszis vagy Fournier-gangrénája neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangrénára azonnali kezelést igényel.

Amikor ezt a gyógyszert inzulinnal vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) jelentkezhet, emiatt kezelőorvosa csökkentheti az inzulin vagy az egyéb gyógyszerei adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Vizelet glükóz

A gyógyszer hatása miatt a szedésének ideje alatt a vizelet cukor (glükóz) vizsgálat eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem szedhetik ezt a gyógyszert. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos-e, amikor azt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és a Steglatro

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának:

- ha Ön olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizelettermelést (vízhajtók).
- ha Ön olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a cukor szintjét a vérben, mint például az inzulin vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerek.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismert, hogy a Steglatro károsíthatja-e a még meg nem született gyermekét. Ha Ön terhes, beszélje meg kezelőorvosával, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint-beállítás legjobb módja. Ne alkalmazza a Steglatrót, ha terhes.

Nem ismert, hogy a Steglatro bejut-e az anyatejbe. Beszélje meg kezelőorvosával hogy, mi a legjobb módja gyermeke táplálásának, ha Ön a Steglatrót szedi. Ne alkalmazza a Steglatrót, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gyógyszer inzulinnal vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerekkel történő együttes szedése túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a remegés, a verejtékezés, a látásában bekövetkező változás, és befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a Steglatro szedése alatt szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Steglatro laktózt tartalmaz

A Steglatro laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Steglatrót?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

- A Steglatro kezdő adagja minden nap egy 5 mg-os tableta. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy meg kell-e emelnie az Ön adagját 15 mg-ra.
- Kezelőorvosa a megfelelő adagot fogja felírni Önnek. Ne változtasson az adagján, csak akkor, ha kezelőorvosa azt írja elő Önnek.

A gyógyszer szedése

- Nyelje le a tablettát. Ha nyelészavara van, a tablettát kettétörheti vagy összetörheti.
- Minden reggel vegyen be egy tablettát. Próbálja meg ugyanabban az időben bevenni. Ez segít majd, hogy ne felejtse el bevenni a tablettát.
- A tablettáját beveheti étellel vagy anélkül is.
- A Steglatro szedése alatt is folytatnia kell az Ön számára előírt diétát és testmozgást.

Ha az előírtnál több Steglatrót vett be

Ha túl sok Steglatrót vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy gyógyszerésszel!

Ha elfelejtette bevenni a Steglatrót

Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már közel van a következő adag beszedésének az ideje, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot, és térjen vissza az előírt időponthoz.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot egy napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Steglatro szedését

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélné. Az Ön vércukorszintje megemelkedhet, ha abbahagyja a gyógyszer szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen be a legközelebbi kórházba, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

Ezek a diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje
- gyors fogyás
- hányinger vagy hányás
- hasi fájdalom
- fokozott szomjúságérzet
- gyors és mély légzés
- zavartság
- szokatlan álmoság vagy fáradtság
- édeskés szagúvá változott lehelet, édes vagy fém íz a szájában, a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.

Ez a vércukorszintjétől függetlenül is kialakulhat. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a Steglatro-kezelést.

A gát nekrotizáló faszciitiszis vagy Fournier-gangrén (a gyakoriság nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése (a tüneteket lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben).

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen be a legközelebbi kórházba!

Mielőbb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatásokat észleli:

Kiszáradás (túl sok víz elvesztése a szervezetből; gyakori, 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

A kiszáradás tünetei közé tartozik:

- szájszárazság
- szédülés, szédelés vagy gyengeség, különösen felálláskor
- ájulás.

Nagyobb valószínűséggel szárad ki a szervezete, ha:

- vesebetegsége van.
- a vizelet termelődését fokozó gyógyszereket (vízhajtókat) vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed.
- 65 éves vagy idősebb.

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia; gyakori)

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha az alábbi panaszok és tünetek bármelyike jelentkezik Önnél. Az orvos csökkentheti az inzulin vagy az egyéb, cukorbetegség kezelésére szedett gyógyszerek adagját.

Az alacsony vércukorszint okozta panaszok és tünetek közé tartozhat:

- fejfájás
- álmoság
- ingerlékenység
- éhségérzet
- szédülés
- zavartság
- verejtékezés
- idegesség, nyugtalanság érzés
- gyengeség
- gyors szívverés.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

A Steglatro szedésekor jelentkező egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori

- gombák okozta hüvelyi fertőzés (folyás)

Gyakori

- gombák okozta hímvesző fertőzés
- a vizeletürítés megváltozása, beleértve a gyakoribb, sürgető vizeleti ingert, a nagyobb mennyiségű vizeletet vagy az éjszakai vizeletürítést
- szomjúságérzet
- hüvelyviszketés
- a vérvizsgálatok a karbamidszint eltéréseit mutathatják ki az Ön vérében.
- a vérvizsgálatok az összkoleszterin és a „rossz” koleszterin (úgynevezett LDL-koleszterin – a vérében lévő vérsír egyik fajtája) mennyiségének eltéréseit mutathatják.
- a vérvizsgálatok a vérében lévő vörösvértestek mennyiségi eltéréseit mutathatják (hemoglobin érték eltérés).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- a vérvizsgálatok vesefunkciós eltéréseket mutathatnak (például „kreatininszint”)
- fájdalmas vizeletürítés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Steglatrót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a jelekből ítélve már kibontották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Steglatro?

- A készítmény hatóanyaga az ertugliflozin.
 - Minden Steglatro 5 mg filmtabletta 5 mg ertugliflozint tartalmaz (ertugliflozin L-pirolglutaminsav formájában).
 - Minden Steglatro 15 mg filmtabletta 15 mg ertugliflozint tartalmaz (ertugliflozin L-pirolglutaminsav formájában).
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460), laktóz-monohidrát (lásd 2. pont), A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát (E470b).
 - Filmbevonat: hipromellóz 2910/6 (E464), laktóz-monohidrát (lásd 2. pont), makrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Steglatro külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Steglatro 5 mg filmtabletta (tabletta) rózsaszín, 6,4 × 6,6 mm-es, háromszög alakú, egyik oldalán „701” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.
- A Steglatro 15 mg filmtabletta (tabletta) vörös, 9,0 × 9,4 mm-es, háromszög alakú, egyik oldalán „702” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.

A Steglatro Alu/PVC/PA/Alu buboréksomagolásban kapható. Kiszerezések: 14, 28, 30, 84, 90 és 98 filmtablettát tartalmazó, nem perforált buboréksomagolás, valamint 30 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.