

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglatro 5 mg filmtabletta  
Steglatro 15 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Steglatro 5 mg filmtabletta

5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-pirolglutaminsavat tartalmaz filmtablettánként.

#### *Ismert hatású segédanyag*

28 mg laktózt tartalmaz tablettánként (monohidrát formájában).

### Steglatro 15 mg filmtabletta

15 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-pirolglutaminsavat tartalmaz filmtablettánként.

#### *Ismert hatású segédanyag*

85 mg laktózt tartalmaz 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 nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott diéta és testmozgás mellett:

- monoterápiában, amikor a metformin alkalmazása intolerancia vagy ellenjavallatok miatt nem megfelelő,
- kiegészítésként adva a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek mellé.

A kombinált kezelésekkel, a glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásokkal, a cardiovascularis eseményekkel, és a vizsgált betegcsoportokkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

Az ertugliflozin javasolt kezdő dózisa 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 inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében kisebb dózisu inzulinra vagy inzulinszekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

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

### Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimaradt, azt a lehető leghamarabb be kell venni, amint azt a beteg észreveszi. A betegeknél nem szabad ugyanazon a napon két dózis Steglatro-t 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 glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) alacsonyabb mint 45 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy a kreatinin-clearance (CrCl) értéke alacsonyabb mint 45 ml/perc (lásd 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR  $\geq 45 - < 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, a kezelést a Steglatro 5 mg-os dózisával kell kezdeni, majd a dózist a glykaemiás kontroll eléréséhez szükséges mértékben 15 mg-ra kell felittrálni.

Mivel az ertugliflozin glükózsztentsökkentő hatása közepesen súlyos vesekárosodás esetén csökkent, súlyos vesekárosodás esetén pedig valószínűleg hiányzik, ezért ha további glykaemiás kontrollra van szükség, fontolóra kell venni egyéb antihyperglykaemiás gyógyszerek alkalmazását (lásd 4.4 pont).

A Steglatro adását abba kell hagyni, ha az eGFR tartósan alacsonyabb mint 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy a kreatinin-clearance értéke tartósan alacsonyabb mint 30 ml/perc.

A Steglatro nem alkalmazható súlyos vesekárosodás esetén, végstádiumú vesebetegségben (*end-stage renal disease* – ESRD) vagy dialízist kapó betegeknél, mivel nincs olyan klinikai adat, ami alátámasztaná a hatásosságot ezeknél a betegeknél.

#### *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).

#### *Idősek*

Az életkor alapján nem javasolt az ertugliflozin dózisának módosítása. A vesefunkciót és a volumen-deplécio kockázatát figyelembe kell venni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

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

## Az alkalmazás módja

A Steglatro-t naponta egyszer, reggel, szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni. Nyelészavar esetén a tabletta 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, mivel növelheti náluk a diabeteses ketoacidosis (DKA) kockázatát.

#### Hypotensio/Volumendeplécio

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 vesekárosodásban szenvedő betegeknél (az eGFR alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc), az idős betegeknél ( $\geq 65$  év), a diuretikumokat kapó betegeknél, vagy az olyan, vérnyomáscsökkentő terápiában részesülő betegeknél, akiknek anamnézisében 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 közepesen súlyos 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, köztük ertugliflozinnal kezelt betegeknél. 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 nagyobb ertugliflozin dózisok esetén.

A DKA kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúságérzet, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság 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.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. Ezeknél a betegeknél a ketontestek monitorozása javasolt, ehhez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. Az ertugliflozin-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és 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 béta-sejt rezervfunkciójú 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 dehidratációhoz vezető kórképekben szenvedők, azok a betegek, akiknél csökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-gátlókat ezeknél a betegeknél elővigyázatossággal 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

A hosszú távú, cardiovascularis végkimeneteket vizsgáló VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular; az ertugliflozin cardiovascularis hatásosságának és biztonságosságának értékelése) elnevezésű vizsgálatban, melyet 2-es típusú diabetesben és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis megbetegedésben szenvedő betegekkal végeztek, a jelentett nem traumás alsó végtagi (elsősorban lábujj) amputációk előfordulási aránya 2% (0,57 olyan beteg, akinél fellépett valamilyen esemény/100 betegév) volt az 5 mg ertugliflozint kapó csoportban, 2,1% (0,60 olyan beteg, akinél fellépett valamilyen esemény/100 betegév) volt a 15 mg ertugliflozint kapó csoportban, és 1,6% (0,47 olyan beteg, akinél fellépett valamilyen esemény/100 betegév) volt a placebo kapó csoportban. A 100 betegévre jutó alsó végtagi amputációs események aránya 5 mg ertugliflozin mellett 0,75, és 15 mg ertugliflozin mellett 0,96 volt, a placebo mellett megfigyelt 0,74 eseménnyel összehasonlítva. Az SGLT2-gátlókkal 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkal végzett hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsősorban a lábujj) amputáció eseteinek növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez vajon a gyógyszercsoporthoz köthető mellékhatás-e. Fontos, hogy a diabeteses betegek rendszeres tanácsadásban részesüljenek a rutinszerű, preventív lábápolásról.

#### Vesekárosodás

Az ertugliflozin hatásossága a glykaemiás kontroll terén a veseműködéstől függ. A glykaemiás 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 elkezdni az olyan betegeknél, akiknél az eGFR alacsonyabb mint 45 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 45 ml/perc. A hatásosság csökkenése miatt a Steglatro adását abba kell hagyni, ha az eGFR tartósan alacsonyabb mint 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy a kreatinin-clearance értéke tartósan alacsonyabb mint 30 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 m<sup>2</sup> vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc.

#### Hypoglykaemia inzulin és inzulinszekréciót fokozó hatóanyagok egyidejű alkalmazása mellett

Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulinszekréciót 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 kisebb dózisú inzulinra vagy inzulinszekréciót 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 (lásd 4.8 pont). 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).

#### Idősek

Idős betegeknél fokozott lehet a volumen-deplécio és a vesekárosodás kockázata. Az ertugliflozinnal kezelt 65 éves és idősebb betegeknél nagyobb volt a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága, mint a fiatalabb betegeknél. A hosszú távú, cardiovascularis végkimenetelt vizsgáló VERTIS CV vizsgálatban a 65 éves és idősebb betegeknél megfigyelt biztonságosság és hatásosság hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb betegeknél megfigyelthez (lásd 4.2 és 4.8 pont).

#### Szívelégtelenség

Nincs klinikai vizsgálati tapasztalat az ertugliflozinnal a New York Heart Association (NYHA) szerint IV. stádiumú betegekkel.

#### Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A Steglatro hatásmechanizmusa miatt a készítményt szedő betegek vizelet glükózz vizsgálata 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 Steglatro laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **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 inzulinszekréciót fokozó hatóanyagok*

Az inzulin és az inzulinszekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák. Ezért az ertugliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében kisebb dózisú inzulinra vagy inzulinszekréciót 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 rifampicin (egy uridin 5'-difoszfo-glükuronil-transzferáz [UGT]- és citokróm P450 [CYP]-induktor) többszöri dózisának alkalmazása az ertugliflozin koncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) 39%-kal, és a maximális plazmakoncentrációt ( $C_{max}$ ) 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 organikus aniontranszporter polipeptid (OATP)-gátláson keresztül valósul meg. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Az ertugliflozin terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek eredményei alapján az ertugliflozin befolyásolhatja a vesék fejlődését és érését (lásd 5.3 pont). Ezért a Steglatro-t nem szabad alkalmazni a terhesség alatt.

##### Szoptatás

Nincs információ az ertugliflozin emberi anyatejben való jelenlétéről, a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vagy az anyatej termelésére gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Az ertugliflozin jelen van a szoptató patkányok tejében, és hatással volt a szoptató patkányok utódaira. Fiatal patkányoknál farmakológiai 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-t nem szabad alkalmazni 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 Steglatro-t inzulinnal vagy egy, az inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, valamint a volumendeplációval 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 ertugliflozin biztonságosságát és tolerálhatóságát 7, placebo- vagy aktív komparátoros, összesen 3409, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 5 mg vagy 15 mg ertugliflozint kapó beteggel végzett vizsgálatban értékelték. Továbbá, a 2-es típusú diabetesben és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél az ertugliflozin biztonságosságát és tolerálhatóságát a VERTIS CV vizsgálatban értékelték (lásd 5.1 pont), összesen 5493 betegnél, akiket átlagosan 2,9 éven át adott 5 mg vagy 15 mg ertugliflozinnal kezeltek.

##### *Az 5 mg és 15 mg Steglatro-t 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 mellékhatások a húgyúti fertőzések, a vulvovaginalis mycoticus fertőzés és más, női genitális mycoticus infekciók voltak. Ritkán súlyos DKA fordult elő (lásd 4.4 pont).

## A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. Az egyes gyakorisági kategóriákban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek felsorolásra. 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 ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

### 1. táblázat: A placebo- és aktív komparátoros klinikai vizsgálatokból származó, valamint a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

| Szervrendszeri kategóriák<br>Gyakoriság                                   | Mellékhatás                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>                          |                                                                                                                                                          |
| Nagyon gyakori                                                            | Húgyúti fertőzések <sup>†</sup><br>Vulvovaginalis mycoticus infekciók és egyéb női genitális mycoticus infekciók <sup>*,†</sup>                          |
| Gyakori                                                                   | Candida okozta balanitis és a férfi genitáliák egyéb gombás fertőzései <sup>*,†</sup>                                                                    |
| Nem ismert                                                                | A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) <sup>*,a</sup>                                                                                         |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>                  |                                                                                                                                                          |
| Gyakori                                                                   | Hypoglykaemia <sup>*,†</sup>                                                                                                                             |
| Ritka                                                                     | DKA <sup>*,†</sup>                                                                                                                                       |
| <b>Érbetegségek és tünetek</b>                                            |                                                                                                                                                          |
| Gyakori                                                                   | Volumendeplécio <sup>*,†</sup>                                                                                                                           |
| <b>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</b>                  |                                                                                                                                                          |
| Nem ismert                                                                | Bőrküütések <sup>a</sup>                                                                                                                                 |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                             |                                                                                                                                                          |
| Gyakori                                                                   | Gyakoribb vizeletürítés <sup>‡</sup>                                                                                                                     |
| Nem gyakori                                                               | Dysuria, emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulusfiltrációs ráta <sup>†</sup>                                                              |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b> |                                                                                                                                                          |
| Gyakori                                                                   | Vulvovaginalis pruritus                                                                                                                                  |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>           |                                                                                                                                                          |
| Gyakori                                                                   | Szomjúságérzet <sup>§</sup>                                                                                                                              |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>                      |                                                                                                                                                          |
| Gyakori                                                                   | Megváltozott szérumszintű lipidszint <sup>¶</sup> , emelkedett hemoglobinszint <sup>**</sup> , emelkedett karbamid-nitrogén-szint a vérben <sup>¶¶</sup> |

\* Lásd 4.4 pont.

† További információkért lásd az alábbi alpontokat.

‡ Beleértve: pollakisuria, sürgető vizelési 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: kis sűrűségű (low-density) lipoprotein koleszterinszint (LDL-C) 5,8% és 8,4%, vs. 3,2%; összkoleszterinszint 2,8% és 5,7%, vs. 1,1%, azonban nagy sűrűségű (high-density) lipoprotein koleszterinszint (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 placebocsoportban (0,6%).

¶ Azoknak vizsgálati alanyoknak az aránya, akiknél a vér karbamid-nitrogén-szint (blood urea nitrogen, BUN) értékei bármikor  $\geq 50\%$ -os, és a normálérték felső határát (upper limit of normal, ULN) meghaladó emelkedést mutattak, számszerűen magasabb volt az ertugliflozin 5 mg és 15 mg csoportban (7,9% és 9,8%), mint a placebocsoportban (5,1%).

<sup>a</sup> A mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő felügyelet során azonosították.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Volumendepléció*

Az ertugliflozin ozmotikus diuresist idéz elő, ami az intravascularis volumen csökkenéséhez, valamint a volumendeplécióval összefüggő mellékhatásokhoz vezethet. Az összesített placebokontrollos vizsgálatokban a volumendeplécióval 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 placebocsoportok esetén. A III. fázisú vizsgálatok szélesebb körű összesítésének alcsoportanalíziseiben azoknál a betegeknek, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, azoknál a betegeknek, akiknek a kora  $\geq 65$  év volt, valamint a diuretikumokat kapó betegeknek magasabb volt a volumendepléció előfordulási gyakorisága az ertugliflozin-csoportban, mint a komparátorcsoportban (lásd 4.2 és 4.4 pont). Azoknál a betegeknek, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, az előfordulási gyakoriság 5,1% volt az 5 mg ertugliflozin, 2,6% volt a 15 mg ertugliflozin, és 0,5% volt a komparátorcsoportban, és azoknál a betegeknek, akiknél az eGFR 45 - < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, az incidencia 6,4%, 3,7% és 0% volt.

#### *Hypoglykaemia*

A placebokontrollos összesített vizsgálatokban a dokumentált hypoglykaemia előfordulási aránya magasabb volt az 5 mg és 15 mg ertugliflozin-csoportokban (5% és 4,5%) a placebóval 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 placebocsoportban. 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 placebocsoportban 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).

A VERTIS CV alvizsgálataiban az inzulinhoz metforminnal együtt vagy anélkül adott ertugliflozin esetén a dokumentált hypoglykaemia előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 39,4%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 38,9% és a placebocsoportban 37,5% volt. Egy szulfonilureával együtt adott ertugliflozin mellett a hypoglykaemia előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 7,3%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 9,3% és a placebocsoportban 4,2% volt. Metforminhoz és egy szulfonilureához adott ertugliflozin esetén a hypoglykaemia előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 20%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 26,5% és a placebocsoportban 14,5% volt.

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

#### *Diabeteses ketoacidosis*

A VERTIS CV vizsgálatban 19 (0,3%) ertugliflozinnal kezelt betegnél és 2 (0,1%) placebóval kezelt betegnél azonosítottak ketoacidosist. Az ertugliflozin fejlesztési program 7 további, III. fázisú klinikai

vizsgálatában ketoacidosiszt azonosítottak 3 (0,1%) ertugliflozinnal kezelt betegnél, a komparátorral kezelt betegek közül pedig egyenél sem (0%) (lásd 4.4 pont).

#### *Emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulusfiltrációs ráta és vesével összefüggő események*

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

A VERTIS CV vizsgálatban az ertugliflozin-kezelés összefüggésben állt az átlagos eGFR kezdeti csökkenésével (a 6. héten az 5 mg ertugliflozin-csoportban  $-2,7 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ , a 15 mg ertugliflozin-csoportban  $-3,8 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ , és a placebocsoportban  $-0,4 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ), ami később a kiindulási értékek irányába mozdult vissza. A hosszú távú folyamatos ertugliflozin-kezelés alacsonyabb eGFR-csökkenést mutatott a placebóval összehasonlítva (legfeljebb a 260. hétig).

A VERTIS CV vizsgálatban a vesével összefüggő mellékhatások (pl. akut vesekárosodás, vesekárosodás, akut prerenalis elégtelenség) előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 4,2%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 4,3% és a placebocsoportban 4,7% volt a teljes vizsgálati populációban, valamint a  $30 - < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$  eGFR-értéket mutató betegknél az 5 mg ertugliflozin-csoportban 9,7%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 10% és a placebocsoportban 10,2% volt.

#### *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%-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 phimosisről számoltak be, és egyes esetekben circumcisiót is végeztek (lásd 4.4 pont).

#### *Húgyúti fertőzések*

A VERTIS CV vizsgálatban a húgyúti fertőzések az 5 mg ertugliflozin-csoportban a betegek 12,2%-ánál, a 15 mg ertugliflozin-csoportban a betegek 12%-ánál, és a placebocsoportban a betegek 10,2%-ánál fordultak elő. A súlyos húgyúti fertőzések előfordulási aránya 0,9% volt az 5 mg ertugliflozin-csoportban, 0,4% volt a 15 mg ertugliflozin-csoportban, és 0,8% volt a placebocsoportban.

Az ertugliflozin fejlesztési program 7 további, III. fázisú klinikai vizsgálatában a húgyúti fertőzések előfordulási aránya 4% volt az 5 mg ertugliflozin-csoportban, 4,1% volt a 15 mg ertugliflozin-csoportban, és 3,9% volt a placebocsoportban. Az események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, súlyos eseteket pedig nem jelentettek.

#### 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 Túladagolás

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. Túladagolás okozta potenciális akut tüneteket és jeleket nem azonosítottak.

Túladagolás 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 hemodialízissel 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 glomerulusfiltrátumból 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 renális reabszorpcióját, és csökkenti a glükóz renális 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

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének szerves része mind a glykaemiás kontroll javítása, mind a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése.

Az ertugliflozin alkalmazását monoterápiában, valamint metforminnal, szitagliptinnel, egy szulfonilureával, (metforminnal vagy anélkül adott) inzulinnal, szitagliptinhez adott metforminnal, egy szulfonilureához adott metforminnal kombinálva, és egy szulfonilureával (glimepiriddel) összehasonlítva vizsgálták. Az ertugliflozint 2-es típusú diabetes mellitusban és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél is vizsgálták.

Az ertugliflozin glykaemiás hatásosságát és biztonságosságát 7 multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo- vagy aktív komparátoros 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  $\geq 65$  éves és a betegek 4,5%-a  $\geq 75$  éves volt.

Elvégeztek továbbá egy cardiovascularis végkimenetelt elemző vizsgálatot (VERTIS CV). A VERTIS CV vizsgálatba 8246, 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő beteget vontak be, akik közül 1776 betegnek volt közepesen súlyos vesekárosodása. A VERTIS CV részét képezték olyan alvizsgálatok is, amelyek az egyéb glykaemiás kezelésekhez adott ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták.

### Glykaemiás kontroll

#### *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, antihyperglykaemiás kezelést, napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebóra randomizálták (lásd 2. táblázat).

**2. táblázat: A 26 hetes ertugliflozin-monoterápia placebokontrollos vizsgálatának eredményei\***

|                                                                         | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                             | <b>N = 156</b>                 | <b>N = 151</b>                 | <b>N = 153</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 8,2                            | 8,4                            | 8,1            |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -0,8                           | -1,0                           | 0,2            |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -1,0 <sup>‡</sup> (-1,2, -0,8) | -1,2 <sup>‡</sup> (-1,4, -0,9) |                |
| <b>Betegek [N (%)], akiknél a HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>              | 44 (28,2) <sup>§</sup>         | 54 (35,8) <sup>§</sup>         | 20 (13,1)      |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                   | <b>N = 156</b>                 | <b>N = 152</b>                 | <b>N = 153</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 94,0                           | 90,6                           | 94,2           |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -3,2                           | -3,6                           | -1,4           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -1,8 <sup>‡</sup> (-2,6, -0,9) | -2,2 <sup>‡</sup> (-3,0, -1,3) |                |

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

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

<sup>‡</sup> p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

<sup>§</sup> 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 placebóra randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin-terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként (lásd 3. táblázat).

**3. táblázat: A metforminnal kombinált ertugliflozin placebokontrollos vizsgálatának eredményei a 26. héten\***

|                                                                         | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                             | <b>N = 207</b>                 | <b>N = 205</b>                 | <b>N = 209</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 8,1                            | 8,1                            | 8,2            |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -0,7                           | -0,9                           | -0,0           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>‡</sup> , 95%-os CI) | -0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5) | -0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7) |                |
| <b>Betegek [N (%)], akiknél a HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>              | 73 (35,3) <sup>§</sup>         | 82 (40,0) <sup>§</sup>         | 33 (15,8)      |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                   | <b>N = 207</b>                 | <b>N = 205</b>                 | <b>N = 209</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 84,9                           | 85,3                           | 84,5           |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -3,0                           | -2,9                           | -1,3           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>‡</sup> , 95%-os CI) | -1,7 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,1) | -1,6 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,0) |                |

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

<sup>†</sup> A legkisebb négyzetes becslés időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre, a kiindulási eGFR-re, a randomizációkor a menopauza státusz sztrátumra és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0,001$  a placebohoz viszonyítva.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  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 komparátoros vizsgálatban, ami a metforminnal kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Ezeket a metformin-monoterápiát ( $\geq 1500$  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 dóziséig (az adott országban engedélyezett maximális dózistól függően) vagy a maximális tolerált dóziséig emeltek, vagy a hypoglykaemia elkerülése vagy kezelése érdekében csökkentették. A glimepirid átlagos napi dózisa 3,0 mg volt (lásd 4. táblázat).

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

|                                                                            | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b> | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Glimepirid</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                | <b>N = 448</b>                | <b>N = 440</b>                 | <b>N = 437</b>    |
| Kiindulási érték (átlag)                                                   | 7,8                           | 7,8                            | 7,8               |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )       | -0,6                          | -0,6                           | -0,7              |
| A glimepiridhez viszonyított különbség (LS átlag <sup>‡</sup> , 95%-os CI) | 0,2 (0,1, 0,3)                | 0,1 <sup>‡</sup> (-0,0, 0,2)   |                   |
| <b>Betegek [N (%)], akiknél a HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>                 | <b>154 (34,4)</b>             | <b>167 (38,0)</b>              | <b>190 (43,5)</b> |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                      | <b>N = 448</b>                | <b>N = 440</b>                 | <b>N = 437</b>    |
| Kiindulási érték (átlag)                                                   | 87,9                          | 85,6                           | 86,8              |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )       | -3,0                          | -3,4                           | 0,9               |
| A glimepiridhez viszonyított különbség (LS átlag <sup>‡</sup> , 95%-os CI) | -3,9 (-4,4, -3,4)             | -4,3 <sup>§</sup> (-4,8, -3,8) |                   |

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

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

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

<sup>§</sup> 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 ( $\geq 1500$  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 ertugliflozint és szitagliptint, valamint a monoterápiában adott egyes összetevőket összehasonlító faktoriális vizsgálat eredményei a 26. héten\***

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

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

<sup>†</sup> A legkisebb négyzetes becslés időre, a kiindulási eGFR-re és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

<sup>‡</sup> p < 0,001 a kontroll-csoporthoz hasonlítva.

<sup>§</sup> 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 modellből származtak).

*A metformin és szitagliptin mellett kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin*

Összesen 463, metforminnal ( $\geq 1500$  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 hatásosságát 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 ertugliflozin vizsgálatának eredményei\***

|                                                                         | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                             | <b>N = 156</b>                 | <b>N = 153</b>                 | <b>N = 153</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 8,1                            | 8,0                            | 8,0            |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -0,8                           | -0,9                           | -0,1           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5) | -0,8 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,6) |                |
| <b>Betegek [N (%)], akiknél a HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>              | 50 (32,1) <sup>§</sup>         | 61 (39,9) <sup>§</sup>         | 26 (17,0)      |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                   | <b>N = 156</b>                 | <b>N = 153</b>                 | <b>N = 153</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 87,6                           | 86,6                           | 86,5           |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -3,3                           | -3,0                           | -1,3           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -2,0 <sup>‡</sup> (-2,6, -1,4) | -1,7 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,1) |                |

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

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

<sup>‡</sup>  $p < 0,001$  a placebohoz viszonyítva.

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

#### *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, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, ami a szitagliptinnel kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Ezeket a betegeket, akik nem kaptak semmilyen, antihyperglykaemiás kezelést, napi egyszeri, szitagliptinnel (100 mg) kombinált 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebo-ra randomizálták (lásd 7. táblázat).

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

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

<sup>†</sup> A legkisebb négyzetes becslés időre, és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

<sup>‡</sup> p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

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

*Ertugliflozin hozzáadott kombinációs terápia (metforminnal vagy anélkül alkalmazott) inzulinhoz*  
A VERTIS CV vizsgálat egyik 18 hetes, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, glykaemiás alvizsgálatában összesen 1065, 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő, nem megfelelő glykaemiás kontrollal (7% és 10,5% közötti hemoglobin A<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>] értékkel) rendelkező, naponta ≥ 20 egység inzulin háttérterápiában részesülő beteget (a betegek 59%-a napi ≥ 1500 mg metformint is kapott) randomizáltak napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placeboúra (lásd 8. táblázat).

**8. táblázat: 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek (metforminnal vagy anélkül alkalmazott) inzulinnal kombinációban adott ertugliflozin vizsgálatának 18. heti eredményei\***

|                                                                         | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                             | <b>N = 348</b>                 | <b>N = 370</b>                 | <b>N = 347</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 8,4                            | 8,4                            | 8,4            |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -0,8                           | -0,8                           | -0,2           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -0,6 <sup>‡</sup> (-0,7, -0,4) | -0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5) |                |
| <b>Betegek [N (%)], akiknél a HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>               | 72 (20,7) <sup>§</sup>         | 78 (21,1) <sup>§</sup>         | 37 (10,7)      |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                   | <b>N = 348</b>                 | <b>N = 370</b>                 | <b>N = 347</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 93,8                           | 92,1                           | 93,3           |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -1,9                           | -2,1                           | -0,2           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -1,6 <sup>‡</sup> (-2,1, -1,1) | -1,9 <sup>‡</sup> (-2,4, -1,4) |                |

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

<sup>†</sup> A legkisebb négyzetes becslés időre, inzulin sztrátumra, a kiindulási eGFR-re, és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

<sup>‡</sup> p< 0,001 a placebohoz viszonyítva.

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

#### *Metforminnal és szulfonilureával együtt adott ertugliflozin kombinált kezelés*

A VERTIS CV vizsgálat egyik 18 hetes, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, glykaemiás alvizsgálatában összesen 330, 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő, nem megfelelő glykaemiás kontrollal (7% és 10,5% közötti HbA<sub>1c</sub> értékkel) rendelkező, naponta  $\geq 1500$  mg metformin és szulfonilurea háttérterápiában részesülő beteget randomizáltak napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebo (lásd 9. táblázat).

**9. táblázat: 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek metforminnal és szulfonilureával kombinációban adott ertugliflozin vizsgálatának 18. heti eredményei\***

|                                                                         | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                             | <b>N = 100</b>                 | <b>N = 113</b>                 | <b>N = 117</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 8,4                            | 8,3                            | 8,3            |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -0,9                           | -1,0                           | -0,2           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,4) | -0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5) |                |
| <b>Betegek [N (%)], akiknél a HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>               | 37 (37,0) <sup>§</sup>         | 37 (32,7) <sup>§</sup>         | 15 (12,8)      |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                   | <b>N = 100</b>                 | <b>N = 113</b>                 | <b>N = 117</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 92,1                           | 92,9                           | 90,5           |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -2,0                           | -2,4                           | -0,5           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -1,6 <sup>‡</sup> (-2,3, -0,8) | -1,9 <sup>‡</sup> (-2,6, -1,2) |                |

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

<sup>†</sup> A legkisebb négyzetes becslés időre, a kiindulási eGFR-re, és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

<sup>‡</sup> p< 0,001 a placebohoz viszonyítva.

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

#### *Közepesen súlyos vesekárosodás*

##### 26 hetes placebokontrollos vizsgálat

Az ertugliflozin hatásosságát külön is vizsgálták egy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő diabeteses betegekre tervezett vizsgálatban (468 beteg, akinek az eGFR-je  $\geq 30$  –  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).

A HbA<sub>1c</sub>-ben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás legkisebb négyzetes (least square, LS) 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 HbA<sub>1c</sub>-csökkenés nem különbözött jelentősen a placebo mellett észlelttől. A glykaemiás hatásosság előre meghatározott analízisét zavarta a tiltott antihyperglykaemiás gyógyszer egyidejű alkalmazása. Egy későbbi analízisben, amelyből kizárták azokat a betegeket, akik tiltott gyógyszert alkalmaztak, az 5 mg és a 15 mg ertugliflozin a HbA<sub>1c</sub> -0,14-os (-0,36, 0,08) és -0,33-os (-0,55, -0,11), placebohoz korrigált csökkenésével társult.

##### 18 hetes placebokontrollos vizsgálat

A VERTIS CV vizsgálatban 1776, 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő betegnek volt közepesen súlyos vesekárosodása (eGFR  $\geq 30$  –  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). Közülük 1319 betegnek az eGFR-értéke  $\geq 45$  –  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, ideértve 879 ertugliflozint kapó beteget (lásd 10. táblázat), és 457 betegnek az eGFR-értéke  $\geq 30$  –  $< 45$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, ideértve 299 ertugliflozint kapó beteget.

**10. táblázat: 2-es típusú diabetes mellitusban és cardiovascularis betegségben szenvedő,  $\geq 45 - < 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> eGFR-értékkel rendelkező betegeknek adott ertugliflozin vizsgálatának 18. heti eredményei\***

|                                                                         | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                             | <b>N = 465</b>                 | <b>N = 413</b>                 | <b>N = 439</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 8,2                            | 8,2                            | 8,2            |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -0,5                           | -0,6                           | -0,3           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -0,3 <sup>‡</sup> (-0,4, -0,1) | -0,3 <sup>‡</sup> (-0,4, -0,2) |                |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                   | <b>N = 465</b>                 | <b>N = 413</b>                 | <b>N = 439</b> |
| Kiindulási érték (átlag)                                                | 92,1                           | 92,5                           | 92,3           |
| A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag <sup>†</sup> )    | -1,8                           | -1,9                           | -0,5           |
| A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag <sup>†</sup> , 95%-os CI) | -1,3 <sup>‡</sup> (-1,7, -0,9) | -1,4 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,0) |                |

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

<sup>†</sup> A legkisebb négyzetes becslés időre, a kiindulási eGFR-re, és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

<sup>‡</sup>  $p < 0,001$  a placebohoz viszonyítva.

Azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR értéke  $\geq 30 - < 45$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, a kiindulási HbA<sub>1c</sub> érték csökkenése a 18. hétig szignifikánsan különbözött a placebo és az 5 mg ertugliflozin alkalmazásakor, de nem különbözött szignifikánsan a placebo és a 15 mg ertugliflozin alkalmazásakor.

#### *Éhomi plazma glükózsztint*

Három placebo-kontroll vizsgálatban az ertugliflozin az éhomi plazma glükózsztint (fasting plasma glucose, FPG) statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén az éhomi plazma glükózsztint placebo-ra korrigált csökkenése 1,92 és 2,44 mmol/l volt a monoterápiában, 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 placebo-ra korrigált csökkenés 2,16 mmol/l és 2,56 mmol/l volt.

#### *Hatásosság $\geq 8\%$ kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szintű betegeknél*

A diétából és testmozgásból álló kezelést kapó, 7-10,5%-os kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szintű betegeknél végzett monoterápiás vizsgálat során a  $\geq 8\%$  kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szintű betegek alcsoportjában a HbA<sub>1c</sub> placebo-ra 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 HbA<sub>1c</sub>-szintű betegeknél a HbA<sub>1c</sub> placebo-ra korrigált csökkenése a  $\geq 9\%$  kiindulási HbA<sub>1c</sub>-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 HbA<sub>1c</sub>-szintje 7,5% és 11% közé esett, a  $\geq 10\%$  kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szintű betegek alcsoportjában a szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin a HbA<sub>1c</sub> 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 glükózszt*

A monoterápiával végzett vizsgálatban az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a 2 órás posztprandiális glükózszt (PPG) 3,83 és 3,74 mmol/l-es, placeboá 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 placeboá 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 betegeknek a szisztolés vérnyomás 1,0 Hgmm-rel emelkedett a kiindulási értékhez képest.

#### *Alcsoportanalízis*

Az ertugliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a HbA<sub>1c</sub> klinikailag jelentős csökkenését figyelték meg az életkor, nemi hovatartozás, rassz, etnikai hovatartozás, földrajzi régió, kiindulási testtömeg-index (BMI), kiindulási HbA<sub>1c</sub>, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus időtartama által meghatározott alcsoportokban.

#### *Cardiovascularis végkimenetel*

Az ertugliflozin cardiovascularis kockázatra gyakorolt hatását 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő felnőtt betegeknek a VERTIS CV vizsgálatban, egy multicentrikus, multinacionális, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, esemény alapú vizsgálatban értékelték. A vizsgálat a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiovascular event, MACE) fellépésének kockázatát hasonlította össze az ertugliflozin és a placebo alkalmazása mellett, e készítményeket a diabetes és az atheroscleroticus cardiovascularis betegségek standard terápiáihoz adva, és velük együttesen alkalmazva.

Összesen 8246 beteget randomizáltak (placebo N = 2747, ertugliflozin 5 mg N = 2752, ertugliflozin 15 mg N = 2747) és követtek középpértéken számolva 3 évig. Az átlagéletkor 64 év volt, a betegek hozzávetőleg 70%-a férfi volt.

Kiinduláskor a vizsgálatban részt vevő betegek mindegyike nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedett (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ). A 2-es típusú diabetes mellitus fennállásának átlagos időtartama 13 év, a kiindulási HbA<sub>1c</sub> átlagos értéke 8,2%, és az eGFR átlagos értéke 76 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt. Kiinduláskor a betegeket egy (32%) vagy több (67%) antidiabetikummal kezelték, ideértve a metformint (76%), az inzulint (47%), a szulfonilureákat (41%), a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlókat (11%) és a glükagonszerű peptid-1 (GLP-1)-receptor-agonistákat (3%).

A kiinduláskor szinte minden betegnek (99%) volt igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegsége. A betegek hozzávetőleg 24%-ának szerepelt szívelégtelenség az anamnézisében. A VERTIS CV vizsgálat elsődleges végpontja az első MACE eseményig (cardiovascularis eredetű halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus (MI) vagy nem halálos kimenetelű stroke) eltelt idő volt.

Az ertugliflozin a placeboval összehasonlítva non-inferioritást mutatott a MACE terén (lásd 11. táblázat). A külön-külön adott 5 mg-os és 15 mg-os dózisok mellett megfigyelt eredmények konzisztenciát mutattak a kombinált dózisokat kapó csoportoknál megfigyelttekkel.

Az ertugliflozinnal kezelt betegeknél alacsonyabb arányban fordult elő szívelégtelenség miatti hospitalizáció, mint a placebóval kezelt betegeknél (lásd 11. táblázat és 1. ábra).

**11. táblázat: MACE események, az egyes összetevőik, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a VERTIS CV vizsgálatban\***

| Végpont <sup>†</sup>                                                                                                      | Placebo (N = 2747) |                                                                | Ertugliflozin (N = 5499) |                                                                | Relatív<br>hazárd vs<br>placebo<br>(CI) <sup>‡</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                                                           | N (%)              | Esemény<br>előfordulási<br>aránya<br>(100 életévre<br>vetítve) | N (%)                    | Esemény<br>előfordulási<br>aránya<br>(100 életévre<br>vetítve) |                                                      |
| <b>MACE esemény (CV<br/>eredetű halálozás, nem<br/>halálos kimenetelű MI,<br/>vagy nem halálos<br/>kimenetelű stroke)</b> | 327 (11,9)         | 4,0                                                            | 653 (11,9)               | 3,9                                                            | 0,97<br>(0,85; 1,11)                                 |
| <b>Nem halálos kimenetelű<br/>MI</b>                                                                                      | 148 (5,4)          | 1,6                                                            | 310 (5,6)                | 1,7                                                            | 1,04<br>(0,86; 1,27)                                 |
| <b>Nem halálos kimenetelű<br/>stroke</b>                                                                                  | 78 (2,8)           | 0,8                                                            | 157 (2,9)                | 0,8                                                            | 1,00<br>(0,76; 1,32)                                 |
| <b>CV eredetű halálozás</b>                                                                                               | 184 (6,7)          | 1,9                                                            | 341 (6,2)                | 1,8                                                            | 0,92<br>(0,77; 1,11)                                 |
| <b>Szívelégtelenség miatti<br/>hospitalizáció<sup>#</sup></b>                                                             | 99 (3,6)           | 1,1                                                            | 139 (2,5)                | 0,7                                                            | 0,70<br>(0,54; 0,90)                                 |

N = Betegek száma, CI=Konfidenciaintervallum, CV=Cardiovascularis, MI=Myocardialis infarctus.

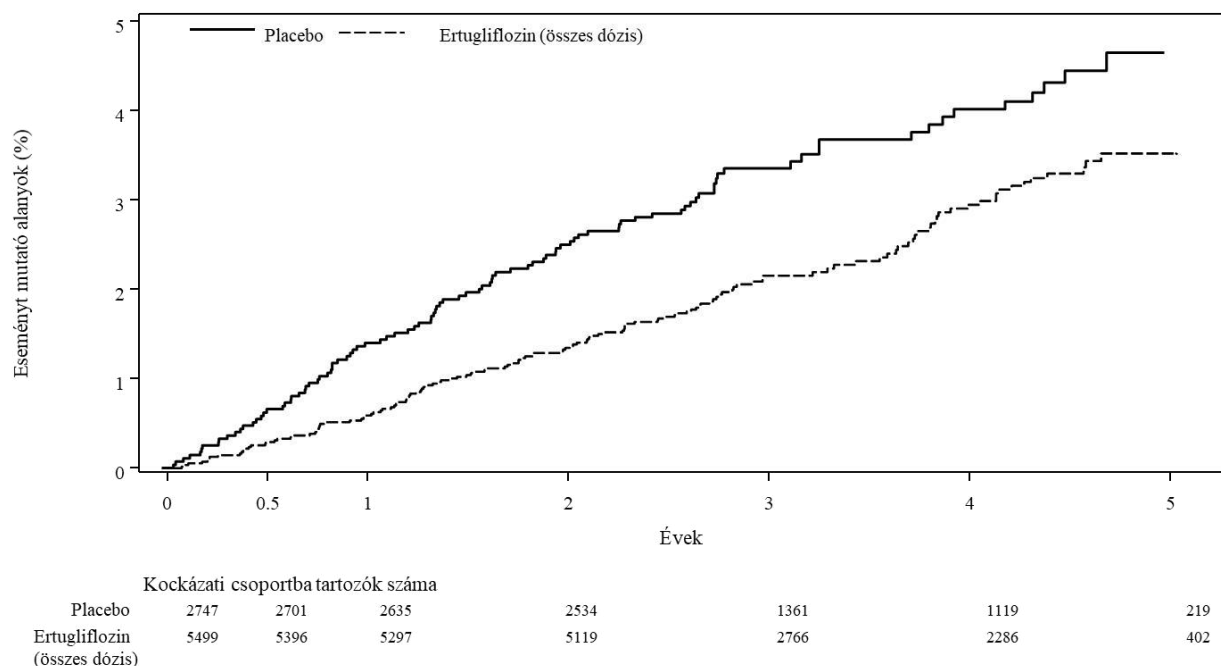
\* A beválasztás szerinti analízis alapján.

<sup>†</sup> A MACE eseményeket olyan betegeknél értékelték, akik legalább egy dózist kaptak a vizsgált gyógyszerből, a vizsgált gyógyszer szedését a vizsgálat vége előtt abbahagyóknál pedig cenzorálták azon eseményeket, amelyek a vizsgálati gyógyszer utolsó dózisának bevétele után több mint 365 nappal következtek be. A többi végpontot az összes randomizált betegnél, valamint a vizsgált gyógyszer első dózisának bevétele és a beteggel való utolsó kapcsolatfelvétel napja között bármikor előforduló események figyelembevételével értékelték. Minden végpont esetében az összes első eseményt analizálták.

<sup>‡</sup> A MACE eseményeknél 95,6%-os CI-t, míg a többi végpontnál 95%-os CI-t vettek figyelembe.

<sup>#</sup> Statisztikai szignifikancia szempontjából nem értékelték, mivel nem volt része az előre meghatározott szekvenciális tesztelési eljárásnak.

## 1. ábra: A szívelégtelenség miatti első hospitalizációig eltelt idő



## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az ertugliflozin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre 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 csúskoncentrációja (a maximális plazmakoncentráció kialakulásáig eltelt medián idő [ $t_{max}$ ]) 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 étkezés közben vagy attól

függetlenül 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 májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az ertugliflozin vér-/plazmakoncentráció aránya 0,66.

Az ertugliflozin *in vitro* nem szubsztrátja a szerves aniontranszportereknek (OAT1, OAT3), a szerves kation transzportereknek (OCT1, OCT2), vagy a szerves aniontranszporter 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 <sup>14</sup>C-pal jelölt 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 biliaris 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<sub>max</sub>-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 vesekárosodásban szenvedő 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<sub>max</sub> körülbelül 21%-kal csökkent az egészséges májműködésű betegekhez 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 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

### Gyermekek és serdülők

Gyermekekkel és serdülőkkel 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.

### Gyógyszerkölsönhatások

#### 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 szubsztátjai.

## **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 dehydration, 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 rácsálónál 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 toxikus 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 tömeggel 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 tömeggel 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, mellékvesevelő benignus phaeochromocytomája 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 mutációs, 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 dózis 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 dózis 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  $\geq 100$  mg/ttkg-os dózisban (az AUC alapján ez megközelítőleg 239-szer nagyobb mint a maximális, napi 15 mg-os klinikai dózis mellett észlelt humán expozíció). A nemi érés mindkét nemnél késett a napi 250 mg/ttkg-os dózis 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 dózis 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 buboréksomagolás.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **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.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. november 15.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) 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 ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-pirolglutaminsavat tartalmaz filmtablettaként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

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)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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 ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****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 ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat tartalmaz filmtablettaként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

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)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****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 tabletta  
ertugliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MSD

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### **Steglatro 5 mg filmdoboz** **Steglatro 15 mg filmdoboz** ertugliflozin

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészhöz 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 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. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Steglatro és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Steglatro szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Steglatro-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Steglatro-t 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 gyógyszer a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél segíthet megelőzni a szívelégtelenséget is.
- 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. Ez magas vércukorszint kialakulásához vezet. Amikor ez bekövetkezik, az súlyos egészségügyi problémákat okozhat, például szívbeteget, vesebeteget, vakságot és vérkeringési zavarokat.

## **2. Tudnivalók a Steglatro szedése előtt**

### **Ne szedje a Steglatro-t**

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt és miközben a Steglatro-t szedi, ha:

- Önnek vesebetegsége van. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön veseműködését.
- Önnek húgyúti fertőzése van vagy volt korábban.
- Önnek gombás fertőzése van vagy korábban volt a hüvelyében vagy a hímveszőjén.
- Önnek 1-es típusú cukorbetegsége van. A Steglatro nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére, mivel az ilyen betegeknél megnövelheti a diabéteszes ketoacidózis kockázatát.
- Ön más, cukorbetegségekre 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 álmodást vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fém íz 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.

Fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait, és az egészségügyi szakemberektől kapott valamennyi, lábápolásra vonatkozó tanácsot betartsa.

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 faszciitise vagy Fournier-gangréna a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangréna 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 Steglatro-t, ha terhes.

Nem ismert, hogy a Steglatro bejut-e az anyatejbe. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mi a legjobb módja gyermeke táplálásának, ha Ön a Steglatro-t szedi. Ne alkalmazza a Steglatro-t, 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 azonban túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a remegés, a verejtékezés, a látásban 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**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **A Steglatro nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Steglatro-t?**

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 tablettát. 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 étkezés közben vagy attól függetlenül is.
- A Steglatro szedése alatt is folytatnia kell az Ön számára előírt diétát és testmozgást.

**Ha az előírtnál több Steglatro-t vett be**

Ha túl sok Steglatro-t vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy gyógyszerésszel!

**Ha elfelejtette bevenni a Steglatro-t**

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, a teendője attól függ, hogy mennyi idő van hátra a következő adag bevételéig.

- Ha 12 óra, vagy annál több van hátra a következő adag bevételéig, vegye be a Steglatro adagját amint eszébe jut. Ezt követően a szokott időben vegye be a következő adagot.
- Ha kevesebb mint 12 óra van hátra a következő adag bevételéig, hagyja ki az elfelejtett adagot. Ezt követően a szokott időben vegye be a következő adagot.

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 megbeszélne. 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 betegből 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 faszciitisze vagy Fournier-gangréna (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:**

**Húgyúti fertőzés (nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet)**

A húgyúti fertőzés jelei:

- égő, csípő érzés vizeléskor;
- zavarosnak tűnő vizelet;
- fájdalom a medence vagy a hát közepe tájékán (amikor a vesék is érintettek).

Noha nem gyakran fordul elő, ha belázasodik vagy vért lát a vizeletében, azonnal értesítse kezelőorvosát.

**Kiszáradás (túl sok víz elvesztése a szervezetből; gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet).**

A kiszáradás tünetei közé tartozik:

- szájszárazság;
- szédülés, kábultság 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 jelek és tünetek bármelyike jelentkezik Önnél. Az orvos csökkentheti az inzulin vagy az egyéb, cukorbetegség kezelésére szedett gyógyszerek adagját.

Az alacsony vércukorszint okozta jelek és tünetek közé tartozhat:

- fejfájás;
- álmosság;
- 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**

- hímvesző gombás fertőzése;
- a vizeletürítés megváltozása, beleértve a gyakoribb, sürgető vizelési 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 kis sűrűségű (low-density) lipoprotein (LDL)-koleszterin – a vérben lévő vérsír egyik fajtája) mennyiségének eltéréseit mutathatják;

- a vérvizsgálatok a vérben lévő vörösvértestek mennyiségi eltéréseit mutathatják (hemoglobin érték eltérés).

#### **Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

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

#### **Nem ismert gyakoriság**

- kiütések.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban 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 Steglatro-t 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.
  - Steglatro 5 mg filmtabletta: 5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat tartalmaz filmtablettánként.
  - Steglatro 15 mg filmtabletta: 15 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat tartalmaz filmtablettánként.
- 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 kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Nederland**

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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@msd.com

**France**

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc\_czechslovak@msd.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

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