

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Steglatro 5 mg filmomhulde tabletten
Steglatro 15 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Steglatro 5 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 28 mg lactose (als monohydraat).

Steglatro 15 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 15 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 85 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Steglatro 5 mg filmomhulde tabletten

Roze, driehoekige, filmomhulde tabletten van 6,4 x 6,6 mm met aan één kant '701' gestanst en aan de andere kant glad.

Steglatro 15 mg filmomhulde tabletten

Rode, driehoekige, filmomhulde tabletten van 9,0 x 9,4 mm met aan één kant '702' gestanst en aan de andere kant glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Steglatro is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de bloedglucoseregulatie:

- als monotherapie bij patiënten bij wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties.
- als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

(Voor onderzoeksresultaten ten aanzien van combinaties en effecten op bloedglucoseregulatie, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering van ertugliflozine is eenmaal daags 5 mg. Bij patiënten die eenmaal daags 5 mg ertugliflozine verdragen, kan de dosis worden verhoogd naar eenmaal daags 15 mg ertugliflozine indien aanvullende bloedglucoseregulatie nodig is.

Wanneer ertugliflozine wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretagoog kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met ertugliflozine wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Als er een dosis wordt vergeten, dient die te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Patiënten mogen geen twee doses Steglatro op dezelfde dag innemen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Beoordeling van de nierfunctie wordt aanbevolen vóór het starten met Steglatro en daarna periodiek (zie rubriek 4.4).

Starten met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 60 ml/min/1,73 m² of een creatinineklaring (CrCL) van minder dan 60 ml/min (zie rubriek 4.4).

Steglatro dient te worden stopgezet wanneer de eGFR aanhoudend minder is dan 45 ml/min/1,73 m² of de CrCL aanhoudend minder is dan 45 ml/min.

Steglatro mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, met eindstadium nierfalen (*end-stage renal disease*, ESRD) of bij patiënten die worden gedialyseerd, aangezien het middel bij deze patiënten naar verwachting niet effectief is.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van ertugliflozine nodig. Ertugliflozine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Op basis van leeftijd wordt geen dosisaanpassing van ertugliflozine aanbevolen. Er moet rekening worden gehouden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is beperkte ervaring met Steglatro bij patiënten van ≥ 75 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ertugliflozine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Steglatro dient eenmaal daags oraal in de ochtend te worden ingenomen, met of zonder voedsel. In geval van slikproblemen kan de tablet worden gebroken of fijn gemalen omdat het een toedieningsvorm met directe afgifte is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Steglatro dient niet te worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes mellitus.

Hypotensie/volumedepletie

Ertugliflozine veroorzaakt een osmotische diurese, wat kan leiden tot intravasculaire volumecontractie. Daarom kan na het starten met Steglatro symptomatische hypotensie optreden (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 60 ml/1,73 m² of een CrCL van minder dan 60 ml/min), oudere patiënten (≥ 65 jaar), patiënten die diuretica gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van hypotensie die een bloeddrukverlagende behandeling krijgen. Alvorens met Steglatro te beginnen, dient de volumestatus te worden beoordeeld en indien nodig te worden gecorrigeerd. Controleer na het starten van de behandeling regelmatig op tekenen en symptomen.

Als gevolg van het werkingsmechanisme van ertugliflozine, veroorzaakt het een osmotische diurese, verhoogt het de serumcreatinine en verlaagt het de eGFR. De verhoging van serumcreatinine en daling in eGFR waren groter bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

In geval van aandoeningen die kunnen leiden tot vochtverlies (bijv. gastro-intestinale ziekte), wordt voor patiënten die ertugliflozine krijgen een zorgvuldige controle van de volumestatus (bijv. lichamelijk onderzoek, metingen van de bloeddruk, laboratoriumtesten waaronder hematocriet) en elektrolyten aanbevolen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met ertugliflozine dient te worden overwogen totdat het vochtverlies is gecorrigeerd.

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van DKA, waaronder levensbedreigende en fatale gevallen, zijn gemeld in klinische onderzoeken en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) -remmers, en er zijn gevallen gemeld in klinische onderzoeken met ertugliflozine. In een aantal gevallen was de presentatie van de aandoening atypisch met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, lager dan 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of DKA vaker optreedt bij hogere doses ertugliflozine.

Er moet rekening gehouden worden met het risico op diabetische ketoacidose in het geval van niet-specifieke symptomen zoals misselijkheid, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, moeilijk ademen, verwardheid, ongebruikelijke vermoeidheid of slaperigheid. Patiënten dienen onmiddellijk te worden onderzocht op ketoacidose als deze symptomen optreden, ongeacht de bloedglucosespiegel.

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient de behandeling met ertugliflozine onmiddellijk te worden gestaakt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor grote operatieve ingrepen of acute ernstige medische ziekten. In beide gevallen kan de behandeling met ertugliflozine worden opnieuw worden gestart zodra de toestand van de patiënt zich heeft gestabiliseerd.

Vóór aanvang van de behandeling met ertugliflozine dient gelet te worden op factoren in de anamnese van de patiënt die predisponeren voor ketoacidose.

Patiënten die mogelijk een hoger risico op DKA hebben, zijn patiënten met een lage bèta-celfunctiereserve (bijv. patiënten met type 2-diabetes met een lage C-peptide of latente auto-immune diabetes bij volwassenen (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte inname van voedsel of ernstige dehydratie, patiënten bij wie de doses insuline zijn verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte vanwege een acute medische ziekte, operatie of alcoholmisbruik. SGLT2-remmers moeten bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Opnieuw starten van een behandeling met een SGLT2-remmer bij patiënten met eerdere DKA tijdens een behandeling met een SGLT2-remmer wordt niet aanbevolen, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor wordt vastgesteld en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van ertugliflozine bij patiënten met type 1-diabetes zijn niet vastgesteld en ertugliflozine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met type 1-diabetes. Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken wijzen erop dat DKA vaak optreedt wanneer patiënten met type 1-diabetes worden behandeld met SGLT2-remmers.

Amputaties van de onderste ledematen

In een lopend klinisch onderzoek naar ertugliflozine toegevoegd aan de bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes met een voorgeschiedenis van vastgestelde hart- en vaatziekte, werd een ongeveer 1,2-1,6-voudige stijging waargenomen in het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) bij patiënten die behandeld werden met ertugliflozine. In langdurige klinische onderzoeken met een andere SGLT2-remmer is ook een stijging in het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) waargenomen. Omdat een onderliggend mechanisme niet is vastgesteld zijn de risicofactoren, naast de algemene risicofactoren, voor amputatie onbekend.

Houd voor het starten van ertugliflozine rekening met factoren in de voorgeschiedenis van de patiënt die het risico op amputatie kunnen verhogen. Als voorzorgsmaatregel moet worden overwogen om patiënten met een hoger risico op amputatie zorgvuldig te controleren en om patiënten voor te lichten over het belang van routinematige preventieve voetverzorging en het in stand houden van een toereikend vochtgehalte. Ook moet overwogen worden om de behandeling met ertugliflozine te stoppen bij patiënten bij wie zich voorvallen ontwikkelen die vooraf kunnen gaan aan amputatie, zoals huidzweer op de onderste ledematen, infectie, osteomyelitis of gangreen.

Verminderde nierfunctie

De werkzaamheid van ertugliflozine is afhankelijk van de nierfunctie, en de werkzaamheid is verminderd bij patiënten die een matige nierfunctiestoornis hebben en waarschijnlijk afwezig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Steglatro mag niet worden gestart bij patiënten met een eGFR lager dan 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl lager dan 60 ml/min. Steglatro dient te worden stopgezet wanneer de eGFR aanhoudend lager is dan 45 ml/min/1,73 m² of de CrCl aanhoudend lager is dan 45 ml/min vanwege een vermindering van de werkzaamheid.

Controle van de nierfunctie wordt als volgt aanbevolen:

- vóór het starten van ertugliflozine en periodiek tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2);
- vaker bij patiënten met een eGFR lager dan 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl lager dan 60 ml/min.

Hypoglykemie bij gelijktijdig gebruik van insuline en insulinesecretagogen

Ertugliflozine kan het risico op hypoglykemie verhogen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline en/of een insulinesecretagoog, waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie tot een minimum te beperken wanneer het wordt gebruikt in combinatie met ertugliflozine (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Genitale mycotische infecties

Ertugliflozine verhoogt het risico op genitale mycotische infecties. In onderzoeken met SGLT2-remmers hadden patiënten met een voorgeschiedenis van genitale mycotische infecties en onbesneden mannen meer kans op ontwikkeling van genitale mycotische infecties (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen op gepaste wijze te worden gecontroleerd en behandeld.

Urineweginfecties

Uitscheiding van glucose via de urine kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op urineweginfecties.

De incidentie van urineweginfecties was niet opvallend anders in de groepen met 5 mg en 15 mg ertugliflozine (4,0 % en 4,1 %) en de placebogroep (3,9 %). De meeste gevallen waren licht of matig en er werd geen ernstig geval gemeld. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met ertugliflozine dient te worden overwogen bij het behandelen van pyelonefritis of urosepsis.

Ouderen

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico op volumedepletie hebben. Patiënten van 65 jaar en ouder die werden behandeld met ertugliflozine hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie dan jongere patiënten. Ertugliflozine heeft naar verwachting een verminderde werkzaamheid bij oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Hartfalen

De ervaring in New York Heart Association (NYHA) klasse I-II is beperkt, en er is geen ervaring in klinische onderzoeken met ertugliflozine in NYHA klasse III-IV.

Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme zullen patiënten die Steglatro gebruiken positief testen op glucose in hun urine. Om de bloedglucoseregulatie te controleren dienen andere methoden te worden gebruikt.

Interferentie met 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) -gehaltebepaling

Bepaling van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG-gehaltebepaling wordt niet aanbevolen, aangezien metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn voor de beoordeling van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken. Om de bloedglucoseregulatie te controleren dienen er andere methoden te worden gebruikt.

Lactose

De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Ertugliflozine kan het diuretische effect van diuretica versterken en kan het risico op dehydratie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Insuline en insulinesecretagogen

Insuline en insulinesecretagogen, zoals sulfonyleureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Ertugliflozine kan het risico op hypoglykemie verhogen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline en/of een insulinesecretagoog. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met ertugliflozine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van ertugliflozine

Metabolisme door UGT1A9 en UGT2B7 is het voornaamste klaringsmechanisme van ertugliflozine.

Onderzoeken naar interacties opgezet met een enkelvoudige dosis die werden uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, wijzen erop dat de farmacokinetiek van ertugliflozine niet wordt gewijzigd door sitagliptine, metformine, glimepiride of simvastatine.

Toediening van meerdere doses rifampicine (een UGT- en CYP-inductor) vermindert de AUC en C_{\max} van ertugliflozine met respectievelijk 39 % en 15 %. Deze vermindering in blootstelling wordt niet als klinisch relevant beschouwd en daarom wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Een klinisch relevant effect met andere inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) wordt niet verwacht.

De invloed van UGT-remmers op de farmacokinetiek van ertugliflozine is niet klinisch onderzocht, maar een mogelijke toename van blootstelling aan ertugliflozine door UGT-remming wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Effecten van ertugliflozine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Onderzoeken naar interacties die werden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers duiden erop dat ertugliflozine geen klinisch relevant effect had op de farmacokinetiek van sitagliptine, metformine en glimepiride.

Gelijktijdige toediening van simvastatine met ertugliflozine resulteerde in een toename in de AUC en C_{\max} van simvastatine van respectievelijk 24 % en 19 %, en in een toename van de AUC en de C_{\max} van simvastatinezuur van respectievelijk 30 % en 16 %. Het mechanisme voor de kleine verhogingen van simvastatine en simvastatinezuur is niet bekend en wordt niet tot stand gebracht door middel van OATP-remming door ertugliflozine. Deze toenames worden niet als klinisch van belang beschouwd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van ertugliflozine bij zwangere vrouwen. Gebaseerd op resultaten van dieronderzoek kan ertugliflozine invloed hebben op de ontwikkeling en rijping van de nieren (zie rubriek 5.3). Steglatro mag daarom niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van ertugliflozine in moedermelk, de effecten op het kind dat borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie. Ertugliflozine is aanwezig in de melk van zogende ratten en veroorzaakte effecten bij nakomelingen van zogende ratten. Farmacologisch gemiddelde effecten werden waargenomen bij jonge ratten (zie rubriek 5.3). Aangezien de rijping van nieren bij de mens *in utero* plaatsvindt en gedurende de eerste 2 levensjaren waarin mogelijk blootstelling door borstvoeding plaatsvindt, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Steglatro mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van ertugliflozine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. In dieronderzoek zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ertugliflozine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie wanneer Steglatro wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretagoog en voor het verhoogde risico op bijwerkingen die te maken hebben met volumedepletie, zoals houdingsafhankelijke duizeligheid (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken ter evaluatie van Steglatro 5 mg en 15 mg

De primaire beoordeling van de veiligheid werd uitgevoerd in een samenvoeging van drie 26 weken durende, placebogecontroleerde onderzoeken. Ertugliflozine werd in één onderzoek gebruikt als monotherapie en in twee onderzoeken als add-on-behandeling (zie rubriek 5.1). Deze gegevens geven

de blootstelling van 1029 patiënten aan ertugliflozine weer, met een gemiddelde blootstellingsduur van ongeveer 25 weken. Patiënten kregen eenmaal daags ertugliflozine 5 mg (N=519), ertugliflozine 15 mg (N=510) of placebo (N=515).

De meest gerapporteerde bijwerkingen in het onderzoeksprogramma waren vulvovaginale mycotische infectie en andere genitale mycotische infecties bij vrouwen. Ernstige diabetische ketoacidose trad zelden op. Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' voor de frequenties en zie rubriek 4.4.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOK). De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Vulvovaginale mycotische infectie en andere genitale mycotische infecties bij vrouwen* [†]
Vaak	Balanitiscandida en andere genitale mycotische infecties bij mannen* [†]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Hypoglykemie* [†]
Zelden	Diabetische ketoacidose* [†]
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Volumedepletie* [†]
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Toename in de hoeveelheid urine en frequenter urineren [‡]
Soms	Dysurie, bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd [†]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Dorst [§]
Onderzoeken	
Vaak	Serumlipiden veranderd [¶] , hemoglobine verhoogd ^{**} , BUN verhoogd ^{¶¶}

* Zie rubriek 4.4.

[†] Zie onderstaande subrubrieken voor aanvullende informatie.

[‡] Omvat: pollakisurie, sterke aandrang tot mictie, polyurie, urine-output verhoogd en nachtelijke mictie.

[§] Omvat: dorst en polydipsie.

[¶] De gemiddelde procentuele veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg versus placebo waren respectievelijk voor LDL-C 5,8 % en 8,4 % versus 3,2 %, en 2,8 % en 5,7 % versus 1,1 % voor totaal cholesterol; echter, voor HDL-C 6,2 % en 7,6 % versus 1,9 %. De mediane procentuele veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg versus placebo waren respectievelijk triglyceriden -3,9 % en -1,7 % versus 4,5 %.

^{**} Het aantal personen met ten minste 1 verhoging in hemoglobine $> 1,24$ mmol/l (2,0 g/dl) was hoger in de ertugliflozine 5 mg en 15 mg groepen (respectievelijk 4,7 % en 4,1 %) vergeleken met de placebogroep (0,6 %).

^{¶¶} Het aantal personen met op enig moment een verhoging van BUN-waarden van ≥ 50 % en de waarde $> ULN$, was numeriek hoger in de ertugliflozine 5 mg groep en hoger in de 15 mg groep (respectievelijk 7,9 % en 9,8 %) vergeleken met de placebogroep (5,1 %).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Volumedepletie

Ertugliflozine veroorzaakt een osmotische diurese, wat kan leiden tot intravasculaire volumecontractie en bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie. In de samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (dehydratie, houdingsafhankelijke duizeligheid, presyncope, syncope, hypotensie en orthostatische hypotensie) laag (< 2 %) en niet opmerkelijk verschillend in de ertugliflozine- en placebogroepen. In de subgroep analyses in de bredere samenvoeging van fase 3-onderzoeken hadden proefpersonen met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m², proefpersonen ≥ 65 jaar en proefpersonen die diuretica gebruikten een hogere incidentie van volumedepletie in de ertugliflozinegroepen dan in de vergelijkingsgroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij proefpersonen met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bedroeg de incidentie 5,1 %, 2,6 % en 0,5 % voor ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en de vergelijkingsgroep en voor proefpersonen met een eGFR van 45 tot < 60 ml/min/1,73 m² bedroeg de incidentie respectievelijk 6,4 %, 3,7 % en 0 %.

Hypoglykemie

In de samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van gedocumenteerde hypoglykemie verhoogd bij ertugliflozine 5 mg en 15 mg (5,0 % en 4,5 %) vergeleken met placebo (2,9 %). In deze populatie bedroeg de incidentie van ernstige hypoglykemie in elke groep 0,4 %. Wanneer ertugliflozine gebruikt werd als monotherapie was de incidentie van hypoglykemische voorvallen in de ertugliflozine-groepen 2,6 % in beide groepen en 0,7 % in de placebogroep. Wanneer het werd gebruikt als add-on met metformine, was de incidentie van hypoglykemische voorvallen 7,2 % in de ertugliflozine 5 mg groep, 7,8 % in de ertugliflozine 15 mg groep en 4,3 % in de placebogroep.

Wanneer ertugliflozine werd toegevoegd aan metformine en vergeleken met sulfonylureum was de incidentie van hypoglykemie hoger voor sulfonylureum (27 %) dan voor ertugliflozine (voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg respectievelijk 5,6 % en 8,2 %).

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis die insulines, SU of meglitinides als achtergrondmedicatie gebruikten, was gedocumenteerde hypoglykemie voor ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo respectievelijk 36 %, 27 % en 36 % (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Diabetische ketoacidose

In het klinische programma werd ketoacidose vastgesteld bij 3 van de 3409 (0,1 %) met ertugliflozine behandelde patiënten en 0,0 % van de met de comparator behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd en niergerelateerde voorvallen

Aanvankelijke stijgingen in de gemiddelde creatinine en dalingen in de gemiddelde eGFR bij patiënten die werden behandeld met ertugliflozine waren over het algemeen van voorbijgaande aard tijdens continue behandeling. Patiënten met een bij aanvang matige nierfunctiestoornis hadden grotere gemiddelde veranderingen die niet terugkeerden naar de uitgangswaarden in week 26; deze veranderingen waren reversibel na stopzetting van de behandeling.

Niergerelateerde bijwerkingen (bijv. acuut nierletsel, nierfunctiestoornis, acuut pre-nierfalen) kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met ertugliflozine, vooral bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis: bij hen bedroeg de incidentie van niergerelateerde bijwerkingen bij patiënten die met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo werden behandeld respectievelijk 2,5 %, 1,3 % en 0,6 %.

Genitale mycotische infecties

In de samenvoeging van drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken traden genitale mycotische infecties bij vrouwen (bijv. genitale candidiasis, genitale schimmelinfectie, vaginale infectie, vulvitis, vulvovaginale candidiasis, vulvovaginale mycotische infectie, vulvovaginitis) op bij respectievelijk 9,1 %, 12 % en 3,0 % van de vrouwen die werden behandeld met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo. Bij vrouwen kwam stopzetting vanwege genitale mycotische infecties voor bij

respectievelijk 0,6 % en 0 % van de patiënten die werden behandeld met ertugliflozine en placebo (zie rubriek 4.4).

In dezelfde samenvoeging traden genitale mycotische infecties bij mannen (bijv. balanitis candida, balanopostitis, genitale infectie, genitale schimmelinfectie) op bij respectievelijk 3,7 %, 4,2 % en 0,4 % van de mannen die werden behandeld met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo. Genitale mycotische infecties bij mannen traden vaker op bij onbesneden mannen. Bij mannen kwamen stopzettingen vanwege genitale mycotische infecties voor bij respectievelijk 0,2 % en 0 % van de patiënten die werden behandeld met ertugliflozine en placebo. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en soms werd circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Ertugliflozine vertoonde geen toxiciteit bij gezonde proefpersonen bij enkelvoudige orale doses van maximaal 300 mg en meervoudige doses van maximaal 100 mg per dag gedurende 2 weken. Er werden geen mogelijke acute symptomen en tekenen van overdosering vastgesteld.

Pas in geval van een overdosering de gebruikelijke ondersteunende maatregelen toe (bijv. verwijderen van niet-opgenomen materiaal uit het maag-darmkanaal, klinische monitoring en instellen van een ondersteunende behandeling) zoals vereist door de klinische toestand van de patiënt. Verwijdering van ertugliflozine door middel van hemodialyse is niet onderzocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt voor diabetes, natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2)-remmers, ATC-code: A10BK04.

Werkingsmechanisme

SGLT2 is de belangrijkste transporter die verantwoordelijk is voor de heropname van glucose uit het glomerulaire filtraat terug in de bloedsomloop. Ertugliflozine is een krachtige, selectieve en reversibele remmer van SGLT2. Door SGLT2 te remmen, vermindert ertugliflozine de renale herabsorptie van gefilterde glucose en verlaagt de renale drempel voor glucose, en daardoor neemt de uitscheiding van glucose via de urine toe.

Farmacodynamische effecten

Uitscheiding van glucose via de urine en urinevolume

Bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met type 2-diabetes mellitus werden na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses ertugliflozine dosisafhankelijke stijgingen in de hoeveelheid van in de urine uitgescheiden glucose waargenomen. Dosis-responsmodellering geeft aan dat ertugliflozine 5 mg en 15 mg leiden tot een bijna maximale uitscheiding van glucose in de urine (UGE, urinary glucose excretion) bij patiënten met type 2-diabetes mellitus, wat respectievelijk 87 % en 96 % van de maximale remming oplevert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine zijn onderzocht in 7 multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- of met een actieve comparator gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken

met 4863 patiënten met type 2-diabetes, waaronder een onderzoek bij 468 patiënten met een matige nierfunctiestoornis. De rasverdeling was 76,8 % blank, 13,3 % Aziatisch, 5,0 % zwart en 4,8 % overige. De populatie bestond voor 24,2 % uit Latijns-Amerikaanse patiënten. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 57,8 jaar (spreiding 21 jaar tot 87 jaar), met 25,8 % van de patiënten ≥ 65 jaar en 4,5 % ≥ 75 jaar.

Ertugliflozine is onderzocht als monotherapie en in combinatie met metformine en/of een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) -remmer. Ertugliflozine is ook onderzocht in combinatie met huidige diabetesbehandelingen, waaronder insuline en een sulfonyleureum, bij patiënten met type 2-diabetes en een matige nierfunctiestoornis.

Monotherapie

In totaal namen 461 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met een dieet en lichaamsbeweging deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine als monotherapie. Deze patiënten, die geen bloedglucoseverlagende achtergrondbehandeling kregen, werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo eenmaal daags toegediend (zie tabel 2).

Tabel 2: Resultaten in week 26 van een placebogecontroleerd onderzoek naar Steglatro als monotherapie*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,2	8,4	8,1
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,8	-1,0	0,2
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-1,0 [‡] (-1,2, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4, -0,9)	
Patiënten [N (%)] met HbA1c < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Uitgangswaarde (gemiddelde)	94,0	90,6	94,2
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-1,8 [‡] (-2,6, -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0, -1,3)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor behandeling, tijd, eerdere bloedglucoseverlagende medicatie, baseline-eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] $p < 0,001$ vergeleken met placebo.

[§] $p < 0,001$ vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde odds-ratio-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Ertugliflozine als add-on-combinatiebehandeling met metformine

In totaal namen 621 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine als monotherapie (≥ 1500 mg/dag) deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met metformine. De patiënten werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo, eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine (zie tabel 3).

Tabel 3: Resultaten in week 26 van een placebogecontroleerd onderzoek naar Steglatro gebruikt in combinatie met metformine*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,1	8,1	8,2
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Patiënten [N (%)] met HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Uitgangswaarde (gemiddelde)	84,9	85,3	84,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor behandeling, tijd, eerdere bloedglucoseverlagende medicatie (metformine als monotherapie of metformine + een ander bloedglucoseverlagend geneesmiddel), baseline-eGFR (continu), menopauzestatus-randomisatiestratum (mannen, premenopauzale vrouwen, vrouwen die perimenopauzaal zijn of < 3 jaar postmenopauzaal, vrouwen die ≥ 3 jaar postmenopauzaal zijn) en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] p ≤ 0,001 vergeleken met placebo.

[§] p < 0,001 vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Actief gecontroleerd onderzoek naar ertugliflozine versus glimepiride als add-on-combinatiebehandeling met metformine

In totaal namen 1326 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine als monotherapie deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 52 weken durend, met actieve comparator gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met metformine. Deze patiënten, die metformine als monotherapie (≥ 1500 mg/dag) kregen, werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of glimepiride eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine. Glimepiride werd opgestart met 1 mg/dag en omhoog getitreerd naar een maximale dosis van 6 of 8 mg/dag (afhankelijk van de maximale goedgekeurde dosis in elk land) of een maximale verdraagbare dosis of omlaag getitreerd om hypoglykemie te vermijden of te behandelen. De gemiddelde dagelijkse dosis van glimepiride was 3,0 mg (zie tabel 4).

Tabel 4: Resultaten in week 52 van een actief gecontroleerd onderzoek ter vergelijking van Steglatro met glimepiride als add-on-behandeling bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepiride
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Uitgangswaarde (gemiddelde)	7,8	7,8	7,8
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Verschil met glimepiride (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Patiënten [N (%)] met HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Uitgangswaarde (gemiddelde)	87,9	85,6	86,8
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-3,0	-3,4	0,9
Verschil met glimepiride (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor behandeling, tijd, eerdere bloedglucoseverlagende medicatie (monotherapie of combinatietherapie), baseline-eGFR (continu) en de interactie van tijd naar behandeling. Tijd werd behandeld als categorische variabele.

[‡] Niet-inferioriteit wordt aangetoond als de bovengrens van het tweezijdige 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het gemiddelde verschil lager dan 0,3 % is.

[§] p < 0,001 vergeleken met glimepiride.

Factorieel onderzoek met ertugliflozine en sitagliptine als add-on-combinatiebehandeling met metformine

In totaal namen 1233 patiënten met type 2-diabetes deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, actief gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine 5 mg of 15 mg in combinatie met sitagliptine 100 mg vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen. Patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine als monotherapie (≥ 1500 mg/dag) werden gerandomiseerd naar een van de vijf actieve behandelingsarmen: ertugliflozine 5 mg of 15 mg, sitagliptine 100 mg of sitagliptine 100 mg in combinatie met 5 mg of 15 mg ertugliflozine eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine (zie tabel 5).

Tabel 5: Resultaten in week 26 van een factorieel onderzoek met Steglatro en sitagliptine als add-on-combinatiebehandeling met metformine vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen als monotherapie*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptine 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptine 100 mg	Steglatro 15 mg + Sitagliptine 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Verschil met Sitagliptine				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Steglatro 15 mg (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
Patiënten [N (%)] met HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Uitgangswaarde (gemiddelde)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Verschil met sitagliptine (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor behandeling, tijd, baseline-eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] p < 0,001 vergeleken met de controlegroep.

[§] p < 0,001 vergeleken met de overeenkomende dosis van ertugliflozine of sitagliptine (gebaseerd op gecorrigeerde *odds ratio* vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multi-pele imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Ertugliflozine als add-on-combinatiebehandeling met metformine en sitagliptine

In totaal namen 463 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine (≥ 1500 mg/dag) en sitagliptine 100 mg eenmaal daags deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine. De patiënten werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo, eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine en sitagliptine (zie tabel 6).

Tabel 6: Resultaten in week 26 van een add-on onderzoek naar Steglatro in combinatie met metformine en sitagliptine*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,1	8,0	8,0
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Patiënten [N (%)] met HbA1c < 7 %	50 (32,1)[‡]	61 (39,9)[‡]	26 (17,0)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Uitgangswaarde (gemiddelde)	87,6	86,6	86,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor behandeling, tijd, eerdere bloedglucoseverlagende medicatie.

[‡] p < 0,001 vergeleken met placebo.

Combinatiebehandeling van ertugliflozine en sitagliptine

In totaal namen 291 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met een dieet en lichaamsbeweging deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd, 26 weken durend onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met sitagliptine. Deze patiënten, die geen bloedglucoseverlagende achtergrondbehandeling kregen, werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg of ertugliflozine 15 mg in combinatie met sitagliptine (100 mg) of naar placebo, eenmaal daags (zie tabel 7).

Tabel 7: Resultaten in week 26 van een onderzoek naar combinatiebehandeling met ertugliflozine en sitagliptine*

	Ertugliflozine 5 mg + sitagliptine	Ertugliflozine 15 mg + sitagliptine	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,9	9,0	9,0
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] en 95 %-BI)	-1,2 [‡] (-1,5, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6, -0,9)	
Patiënten [N (%)] met HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Uitgangswaarde (gemiddelde)	90,8	91,3	95,0
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-2,0 [‡] (-3,0, -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1, -1,1)	

* N omvat alle patiënten die ten minste één dosis van het onderzoeksmiddel kregen en die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd op basis van een longitudinaal model met voorwaarden voor behandeling, tijd en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] p < 0,001 vergeleken met placebo.

[§] p < 0,001 vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Matige nierfunctiestoornis

De werkzaamheid van ertugliflozine is ook apart beoordeeld in een op patiënten met diabetes met een matige nierfunctiestoornis gericht onderzoek (468 patiënten met eGFR \geq 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²).

Het LS-gemiddelde (95 %-BI) in veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in HbA1c was respectievelijk -0,26 (-0,42, -0,11), -0,29 (-0,44, -0,14), en -0,41 (-0,56, -0,27) in de groepen met de placebo, ertugliflozine 5 mg en ertugliflozine 15 mg. De HbA1c-verlagingen in de ertugliflozine-armen waren niet significant verschillend van de placebo. De vooraf bepaalde analyse van glykemische werkzaamheid werd verstoord door het gebruik van niet-toegestane gelijktijdig toegediende bloedglucoseverlagende medicatie. In een volgende analyse waarbij de proefpersonen die de niet-toegestane geneesmiddelen gebruikten waren uitgesloten, werden ertugliflozine 5 mg en 15 mg geassocieerd met voor placebo gecorrigeerde dalingen in HbA1c van -0,14 (-0,36, 0,08) en -0,33 (-0,55, -0,11).

Nuchtere plasmaglucose

In drie placebogecontroleerde onderzoeken resulteerde ertugliflozine in statistisch significante dalingen in de FPG. Voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg bedroegen de voor placebo gecorrigeerde dalingen in FPG respectievelijk 1,92 en 2,44 mmol/l als monotherapie, 1,48 en 2,12 mmol/l als add-on bij metformine en 1,40 en 1,74 mmol/l als add-on bij metformine en sitagliptine.

De combinatie van ertugliflozine en sitagliptine resulteerde in significant grotere dalingen in de FPG vergeleken met sitagliptine of ertugliflozine alleen of placebo. De combinatie van ertugliflozine 5 of 15 mg en sitagliptine resulteerde in incrementele dalingen in de FPG van 0,46 tot 0,65 mmol/l vergeleken met ertugliflozine alleen of 1,02 tot 1,28 mmol/l vergeleken met sitagliptine alleen. De voor placebo gecorrigeerde dalingen van ertugliflozine 5 of 15 mg in combinatie met sitagliptine waren 2,16 en 2,56 mmol/l.

Werkzaamheid bij patiënten met HbA1c \geq 8 % bij aanvang

In het onderzoek met monotherapie dat werd uitgevoerd met een achtergrond van een dieet en lichaamsbeweging bij patiënten met een HbA1c bij aanvang van 7-10,5 %, had de subgroep patiënten in het onderzoek met een HbA1c bij aanvang \geq 8 % voor placebo gecorrigeerde dalingen in de HbA1c van 1,11 % en 1,52 % met respectievelijk ertugliflozine 5 of 15 mg.

In het onderzoek naar ertugliflozine als add-on met metformine bij patiënten met een HbA1c bij aanvang van 7,0-10,5 % bedroegen de voor placebo gecorrigeerde dalingen in HbA1c voor de subgroep patiënten in het onderzoek met een HbA1c bij aanvang van \geq 9 % met ertugliflozine 5 mg en 15 mg respectievelijk 1,31 % en 1,43 %.

In het onderzoek bij patiënten die onvoldoende onder controle waren met metformine en met een HbA1c bij aanvang van 7,5-11,0 %, in de subgroep patiënten met een HbA1c bij aanvang van \geq 10 % resulteerde de combinatie van ertugliflozine 5 mg of 15 mg met sitagliptine in dalingen in HbA1c van 2,35 % en 2,66 %, vergeleken met 2,10 %, 1,30 % en 1,82 % voor respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en sitagliptine alleen.

Postprandiale glucose

In het onderzoek met monotherapie resulteerden ertugliflozine 5 en 15 mg in statistisch significante voor placebo gecorrigeerde dalingen in de 2-uurs PPG van 3,83 en 3,74 mmol/l.

Bloeddruk

In drie 26 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken verlaagde ertugliflozine de systolische bloeddruk (SBP). Voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg varieerden de statistisch significante voor placebo gecorrigeerde dalingen in SBP van respectievelijk 2,9 mmHg tot 3,7 mmHg en 1,7 mmHg tot 4,5 mmHg.

In een 52 weken durend, actief gecontroleerd onderzoek versus glimepiride bedroegen dalingen ten opzichte van de uitgangswaarde in SBP 2,2 mmHg en 3,8 mmHg voor respectievelijk ertugliflozine 5 mg en 15 mg, terwijl proefpersonen die behandeld werden met glimepiride een stijging in SBP hadden van 1,0 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde.

Subgroepanalyse

Bij patiënten met type 2-diabetes die werden behandeld met ertugliflozine werden klinisch relevante dalingen in HbA1c waargenomen in subgroepen onderverdeeld naar leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, geografische regio, BMI- en HbA1c-uitgangswaarden en duur van type 2-diabetes mellitus.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ertugliflozine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene inleiding

De farmacokinetiek van ertugliflozine is bij gezonde proefpersonen en patiënten met type 2-diabetes vergelijkbaar. De gemiddelde AUC en C_{max} in het plasma bij *steady-state* bedroegen respectievelijk 398 ng·u/ml en 81 ng/ml bij behandeling met eenmaal daags 5 mg ertugliflozine en respectievelijk 1193 ng·u/ml en 268 ng/ml bij behandeling met eenmaal daags 15 mg ertugliflozine. De *steady-state* wordt 4 tot 6 dagen na eenmaaldaagse toediening van ertugliflozine bereikt. Ertugliflozine vertoont geen tijdsafhankelijke farmacokinetiek en accumuleert in plasma tot 10-40 % na meervoudige toediening.

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg en 15 mg ertugliflozine werden de piekplasmaconcentraties (mediane T_{max}) van ertugliflozine bereikt 1 uur na de dosis in nuchtere toestand. De C_{max} en AUC van ertugliflozine in het plasma stijgen op dosisproportionele wijze na enkelvoudige doses van 0,5 mg tot 300 mg en na meervoudige doses van 1 mg tot 100 mg. De absolute orale biologische beschikbaarheid van ertugliflozine na toediening van een dosis van 15 mg is ongeveer 100 %.

Toediening van ertugliflozine met een vetrijke en calorierijke maaltijd verlaagt de C_{max} van ertugliflozine met 29 % en verlengt de T_{max} met 1 uur, maar verandert de AUC niet vergeleken met de nuchtere toestand. Het waargenomen effect van voedsel op de farmacokinetiek van ertugliflozine wordt niet als klinisch relevant beschouwd en ertugliflozine kan worden toegediend met of zonder voedsel. In klinische fase 3-onderzoeken werd ertugliflozine toegediend zonder rekening te houden met maaltijden.

Ertugliflozine is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP)-transporters.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bij *steady-state* van ertugliflozine na een intraveneuze dosis bedraagt 86 l. De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine bedraagt 93,6 % en is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van ertugliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet betekenisvol veranderd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De verhouding bloed/plasmaconcentratie van ertugliflozine is 0,66.

Ertugliflozine is *in vitro* geen substraat van organische aniontransporters (OAT1, OAT3), organische kationtransporters (OCT1, OCT2) of organische aniontransporterende polypeptiden (OATP1B1, OATP1B3).

Biotransformatie

Metabolisme is het voornaamste klaringsmechanisme voor ertugliflozine. De belangrijkste metabole route voor ertugliflozine is UGT1A9- en UGT2B7-gemedieerde O-glucuronidering tot twee glucuroniden die farmacologisch inactief zijn bij klinisch relevante concentraties. CYP-gemedieerd (oxidatief) metabolisme van ertugliflozine is minimaal (12 %).

Eliminatie

De gemiddelde systemische plasmaklaring na een intraveneuze dosis van 100 µg bedroeg 11 l/u. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met type 2-diabetes en een normale nierfunctie werd geschat op 17 uur, gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse. Na toediening van een orale [¹⁴C]-ertugliflozineoplossing aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 41 % en 50 % van de aan het geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in respectievelijk de feces en de urine. Slechts 1,5 % van de toegediende dosis werd uitgescheiden als onveranderde ertugliflozine in de urine en 34 % als onveranderde ertugliflozine in de feces, wat waarschijnlijk het gevolg is van uitscheiding via de gal van glucuronidemetabolieten en vervolgens hydrolyse naar de moederverbinding.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

In een klinisch farmacologisch fase 1-onderzoek bij patiënten met type 2-diabetes en een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zoals bepaald aan de hand van de eGFR) waren de gemiddelde toenames in de AUC van ertugliflozine na toediening van een enkelvoudige dosis van 15 mg ertugliflozine $\leq 1,7$ -voudig, vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze toenames in de AUC van ertugliflozine worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er waren geen klinisch betekenisvolle verschillen in de C_{max} -waarden van ertugliflozine tussen de groepen met een verschillende nierfunctie. De uitscheiding van glucose in 24-uurs urine nam af naarmate de nierfunctiestoornis ernstiger was (zie rubriek 4.4). De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine werd niet beïnvloed bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Een matige leverfunctiestoornis (gebaseerd op de Child-Pugh-classificatie) leidde niet tot een toename van de blootstelling aan ertugliflozine. De AUC van ertugliflozine nam af met ongeveer 13 % en de C_{max} nam af met ongeveer 21 % vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. Deze afname in de blootstelling aan ertugliflozine wordt niet als klinisch betekenisvol beschouwd. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een Child-Pugh klasse C (ernstige) leverfunctiestoornis. De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine werd niet beïnvloed bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken met ertugliflozine bij pediatrische patiënten uitgevoerd.

Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse hebben leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ertugliflozine.

Geneesmiddelinteracties

In vitro beoordeling van ertugliflozine

In *in-vitro*-onderzoeken remden of inactiveerden ertugliflozine en ertugliflozineglucuroniden de CYP's 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 of 3A4 niet, en induceerden ze de CYP's 1A2, 2B6 of 3A4 niet. Ertugliflozine en ertugliflozineglucuroniden remden *in vitro* de activiteit van de UGT's 1A6, 1A9 of 2B7 niet. Ertugliflozine was een zwakke remmer van de UGT's 1A1 en 1A4 *in vitro* bij hogere concentraties die niet klinisch relevant zijn. Ertugliflozineglucuroniden hadden geen effect op deze isovormen. In het algemeen is het onwaarschijnlijk dat ertugliflozine de farmacokinetiek beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze enzymen worden geëlimineerd.

Ertugliflozine of ertugliflozineglucuroniden hebben bij klinisch relevante concentraties *in vitro* geen noemenswaardig remmend effect op P-gp, OCT2-, OAT1- of OAT3-transporters of transporterende polypeptiden OATP1B1 en OATP1B3. In het algemeen is het onwaarschijnlijk dat ertugliflozine de farmacokinetiek beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten van deze transporters zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Algehele toxiciteit

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde orale dosering werden uitgevoerd bij muizen, ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 13, 26 en 39 weken. Tekenen van toxiciteit die als nadelig werden beschouwd, werden over het algemeen waargenomen bij blootstellingen hoger dan of gelijk aan 77 keer de ongebonden blootstelling (AUC) bij de mens bij een maximale aanbevolen dosis voor mensen (MRHD, *maximum recommended human dose*) van 15 mg/dag. De meeste toxiciteit kwam overeen met farmacologie gerelateerd aan glucoseverlies via de urine en omvatte afgenomen lichaamsgewicht en lichaamsvet, een verhoogde voedselconsumptie, diarree, dehydratie, verlaagd serumglucose en stijgingen in andere serumparameters die een toegenomen eiwitmetabolisme weergeven, gluconeogenese en stoornissen in de elektrolytbalans, en urineveranderingen zoals polyurie, glucosurie en calciurie. Microscopische veranderingen die verband houden met glucosurie en/of calciurie die alleen werden waargenomen bij knaagdieren omvatten dilatatie van niertubuli, hypertrofie van de zona glomerulosa van de bijniere (ratten) en toegenomen trabeculair bot (ratten). Met uitzondering van emesis waren er geen nadelige bevindingen met betrekking tot toxiciteit bij honden bij 379 keer de ongebonden blootstelling (AUC) bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag.

Carcinogenese

In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd ertugliflozine toegediend via een orale sonde in doses van 5, 15 en 40 mg/kg/dag. Er waren geen aan ertugliflozine gerelateerde neoplastische bevindingen bij doses tot maximaal 40 mg/kg/dag (ongeveer 41 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag gebaseerd op de AUC). In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werd ertugliflozine toegediend via een orale sonde in doses van 1,5, 5 en 15 mg/kg/dag. Aan ertugliflozine gerelateerde neoplastische bevindingen omvatten een verhoogde incidentie van benigne adrenaal medullair feochromocytoom bij mannetjesratten bij 15 mg/kg/dag. Deze bevinding werd toegeschreven aan malabsorptie van koolhydraten, die leidt tot een veranderde calciumhemostase en werd niet als relevant voor het risico bij de mens beschouwd. Het no-observed-effect level (NOEL, niveau waarop geen effect wordt waargenomen) voor neoplasie was 5 mg/kg/dag (ongeveer 16 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag).

Mutagenese

Ertugliflozine was niet mutageen of clastogeen met of zonder metabole activatie bij de microbiële terugmutatietest, *in vitro* cytogenetische (humane lymfocyten) test en de *in vivo* micronucleustest bij ratten.

Reproductietoxicologie

In het onderzoek naar vruchtbaarheid en embryonale ontwikkeling bij de rat kregen mannetjes- en vrouwtjesratten 5, 25 en 250 mg/kg/dag ertugliflozine toegediend. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij 250 mg/kg/dag (ongeveer 386 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag, gebaseerd op vergelijkingen van de AUC). Ertugliflozine had geen nadelige invloed op de ontwikkelingsuitkomsten bij ratten en konijnen bij maternale blootstellingen die respectievelijk 239 en 1069 keer de blootstelling bij de mens waren bij de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. Bij een matернаal toxische dosis bij ratten (250 mg/kg/dag) werden een lagere foetale levensvatbaarheid en een hogere incidentie van viscerale misvorming waargenomen bij een maternale blootstelling die 510 keer de maximale klinische dosis van 15 mg/dag bedroeg.

In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling werden een verminderde postnatale groei en ontwikkeling waargenomen bij ratten die ertugliflozine kregen toegediend vanaf dag 6 van de dracht tot en met lactatiedag 21 bij ≥ 100 mg/kg/dag (naar schatting 239 keer de blootstelling bij de mens bij de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC). De seksuele rijping was bij beide geslachten vertraagd bij 250 mg/kg/dag (naar schatting 620 keer de MRHD bij 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC).

Wanneer ertugliflozine werd toegediend aan jonge ratten vanaf postnatale dag (PND) 21 tot PND 90, een periode van nierontwikkeling overeenkomend met het late tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens, werden een toegenomen gewicht van de nieren, dilatatie van het nierbekken en de niertubuli en mineralisatie van de niertubuli gezien bij een blootstelling van 13 keer de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. Effecten op het bot (kortere femurlengte, toegenomen trabeculair bot in het femur) en effecten van vertraagde puberteit werden waargenomen bij een blootstelling van 817 keer de MRHD van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. De effecten op de nieren en het bot waren niet volledig reversibel na de herstelperiode van 1 maand.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose 2910/6 (E464)

Lactosemonohydraat

Macrogol 3350 (E1521)

Triacetine (E1518)

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC/PA/Alu blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 14, 28, 30, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten in ongeperforeerde blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 30x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsafleveringsverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Steglatro 5 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.