

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter  
Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre).

### Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 28 mg lactose (som monohydrat).

### Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre).

### Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 85 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

### Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter

Lyserrøde, 6,4 x 6,6 mm, trekantede, filmovertrukne tabletter præget med "701" på den ene side og uden prægning på den anden side.

### Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter

Røde, 9,0 x 9,4 mm, trekantede, filmovertrukne tabletter præget med "702" på den ene side og uden prægning på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Steglatro er indiceret til voksne i alderen 18 år og derover med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol:

- som monoterapi, når metformin ikke er hensigtsmæssigt på grund af intolerans eller kontraindikationer.
- som supplement til andre antidiabetika.

(For studieresultater vedrørende kombinationer og effekt på glykæmisk kontrol, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.)

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

Den anbefalede startdosis for ertugliflozin er 5 mg en gang dagligt. Hos patienter, som tåler ertugliflozin 5 mg en gang dagligt, kan dosis øges til 15 mg en gang dagligt, hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol.

Når ertugliflozin anvendes sammen med insulin eller et insulinsekretionsfremkaldende stof, kan det være nødvendigt at nedsætte insulindosis eller dosis af det insulinsekretionsfremkaldende stof for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Hos patienter med volumendepletering anbefales det at afhjælpe denne tilstand inden initiering af behandling med ertugliflozin (se pkt. 4.4).

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten kommer i tanke om det. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis Steglatro på samme dag.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales at vurdere nyrefunktionen inden initiering af behandling med Steglatro og med mellemrum derefter (se pkt. 4.4).

Det frarådes at initiere behandling med dette lægemiddel hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller kreatinin-clearance (CrCl) under 60 ml/min (se pkt. 4.4).

Steglatro skal seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min.

Steglatro må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter i dialyse, da det ikke forventes at virke hos disse patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af ertugliflozin er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Ertugliflozin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion og det anbefales ikke til disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Ældre (≥ 65 år)*

Dosisjustering af ertugliflozin anbefales ikke på basis af alder. Nyrefunktion og risiko for volumendepletering skal tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8). Der er begrænset erfaring med Steglatro hos patienter i alderen ≥ 75 år.

#### *Pædiatrisk population*

Ertugliflozins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Steglatro skal tages oralt en gang dagligt om morgenen med eller uden mad. I tilfælde af synkebesvær kan tabletten deles eller knuses, da det er en doseringsform med øjeblikkelig frigivelse.

## 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Generelt

Steglatro bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus.

##### Hypotension/volumendepletering

Ertugliflozin forårsager osmotisk diurese, der kan føre til intravaskulær volumenkontraktion. Derfor kan der forekomme symptomatisk hypotension efter initiering af behandling med Steglatro (se pkt. 4.8), især hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl under 60 ml/min), ældre patienter (≥ 65 år), patienter, som får diuretika, eller patienter i behandling med antihypertensiva med hypotension i anamnesen. Inden initiering af behandling med Steglatro skal volumenstatus vurderes og afhjælpes hvis påkrævet. Patienten skal monitoreres for tegn og symptomer efter initiering af behandling.

På grund af dets virkningsmekanisme inducerer ertugliflozin osmotisk diurese og øger serumkreatinin og nedsætter eGFR. Stigninger i serumkreatinin og fald i eGFR var større hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8).

Ved tilstande med risiko for væsketab (f.eks. mave-tarm-sygdom), anbefales nøje monitorering af volumenstatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorietest, herunder hæmatokrit) og elektrolytter hos patienter, der får ertugliflozin. Midlertidig afbrydelse af behandlingen med ertugliflozin skal overvejes, indtil væsketabet er afhjulpet.

##### Diabetisk ketoacidose

I kliniske studier og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose, herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, der blev behandlet med SGLT-2-hæmmere (natrium-glucose-co-transporter 2), og der er rapporteret om tilfælde i kliniske studier med ertugliflozin. I en række tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ukendt, om der er større sandsynlighed for diabetisk ketoacidose ved højere doser af ertugliflozin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes ved ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, forvirring, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks vurderes for ketoacidose, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglucoseniveau.

Behandlingen med ertugliflozin skal straks seponeres hos patienter med formodet eller diagnosticeret diabetisk ketoacidose.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større kirurgiske indgreb eller på grund af akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med ertugliflozin genoptages, når patientens tilstand er stabil.

Inden initiering af behandlingen med ertugliflozin skal der tages højde for faktorer i patientens anamnese, der kan prædisponere for ketoacidose.

Patienter, der kan have en højere risiko for diabetisk ketoacidose, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lav fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindosis er blevet nedsat, og patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Det anbefales ikke at genoptage behandlingen med SGLT2-hæmmer hos patienter, der tidligere har haft diabetisk ketoacidose under behandling med SGLT2-hæmmer, medmindre en anden tydelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Ertugliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og ertugliflozin bør ikke anvendes til behandling af patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at diabetisk ketoacidose forekommer med hyppigheden almindelig, når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

#### Amputationer af underekstremiteter

I et igangværende klinisk studie med ertugliflozin som tillæg til eksisterende behandling hos patienter med type 2-diabetes med fastsat kardiovaskulær sygdom i anamnesen er der observeret en stigning på cirka 1,2-1,6 gange i antallet af amputationer af underekstremiteter (primært en tå) hos patienter, der fik ertugliflozin. Der er også observeret en stigning i antallet af amputationer af underekstremiteter (primært en tå) i kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer. Da den underliggende mekanisme ikke er blevet fastlagt, kendes risikofaktorerne, bortset fra de generelle risikofaktorer for amputation, ikke.

Før behandling med ertugliflozin initieres, skal faktorer i patientens anamnese, som kan forøge risikoen for amputation, tages i betragtning. Som en forebyggende foranstaltning bør der træffes foranstaltninger med henblik på tæt overvågning af patienter med øget risiko for amputation og at rådgive patienterne om vigtigheden af rutinemæssig forebyggende fodpleje og opretholdelse af passende hydrering. Det kan også overvejes at afbryde behandlingen med ertugliflozin hos patienter, der udvikler lidelser, der kan være forløbere for amputation, som f.eks. sår på underekstremitet, infektion, osteomyelitis eller gangræn.

#### Nedsat nyrefunktion

Ertugliflozins virkning afhænger af nyrefunktionen, og virkningen er nedsat hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og sandsynligvis fraværende hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Behandling med Steglatro må ikke initieres hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl under 60 ml/min. Steglatro skal seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min som følge af nedsat virkning.

Monitorering af nyrefunktionen anbefales som følger:

- Inden initiering af behandling med ertugliflozin og periodisk under behandlingen (se pkt. 4.2).
- Hyppigere hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl under 60 ml/min.

#### Hypoglykæmi ved samtidig anvendelse af insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer

Ertugliflozin kan øge risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med insulin og/eller insulinsekretionsfremkaldende stof, som vides at forårsage hypoglykæmi (se pkt. 4.8). Der kan derfor være behov for en lavere dosis insulin eller insulinsekretionsfremkaldende stof for at minimere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med ertugliflozin (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### Genitale svampeinfektioner

Ertugliflozin øger risikoen for genitale svampeinfektioner. I studier med SGLT2-hæmmere havde patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen og ikke-omskårne mænd en øget sandsynlighed for at udvikle genitale svampeinfektioner (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres og behandles hensigtsmæssigt.

#### Urinvejsinfektioner

Udskillelse af glukose i urinen kan være forbundet med en øget risiko for urinvejsinfektioner. Hyppigheden af urinvejsinfektioner var ikke markant forskellig i ertugliflozin 5 mg-gruppen og ertugliflozin 15 mg-gruppen (4,0% og 4,1%) og placebo-gruppen (3,9%). De fleste infektioner var lette til moderate i sværhedsgrad, og ingen alvorlige bivirkninger blev rapporteret. Midlertidig afbrydelse af behandlingen med ertugliflozin skal overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

#### Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere.

Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Steglatro seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

#### Ældre patienter

Ældre patienter kan have en større risiko for volumendepletering. Patienter i alderen 65 år eller derover, som blev behandlet med ertugliflozin, havde en højere incidens af bivirkninger relateret til volumendepletering sammenlignet med yngre patienter. Ertugliflozin forventes at have nedsat virkning hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Hjertesvigt

Der er begrænset erfaring med NYHA (New York Heart Association) klasse I-II, og der er ingen erfaring fra kliniske studier med ertugliflozin i NYHA klasse III-IV.

#### Laboratorieundersøgelser af urin

På grund af virkningsmekanismen vil patienter, som får Steglatro, teste positive for glucose i urinen. Der skal anvendes alternative metoder til monitorering af glykæmisk kontrol.

#### Interferens med 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG)-analyse

Monitorering af glykæmisk kontrol med 1,5 AG-analysen frarådes, da målinger af 1,5 AG er upålidelige til vurdering af glykæmisk kontrol hos patienter, der tager SGLT2-hæmmere. Der skal anvendes alternative metoder til monitorering af glykæmisk kontrol.

#### Lactose

Tabletterne indeholder lactosemonohydrat. Patienter med sjældne nedarvede sygdomme som f.eks. galactoseintolerans, total laktase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption må ikke tage dette lægemiddel.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Farmakodynamiske interaktioner

##### Diuretika

Ertugliflozin kan forstærke den diuretiske virkning af diuretika og kan øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

##### Insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer

Insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer som f.eks. sulfonylurinstoffer forårsager hypoglykæmi. Ertugliflozin kan øge risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med insulin og/eller et insulinsekretionsfremkaldende stof. Der kan derfor være behov for en lavere dosis insulin eller insulinsekretionsfremkaldende stof for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med ertugliflozin (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

#### Farmakokinetiske interaktioner

##### Andre lægemidlers indvirkning på ertugliflozins farmakokinetik

Metabolisering via UGT1A9 og UGT2B7 er den primære *clearance*-mekanisme for ertugliflozin.

Interaktionsstudier udført med raske forsøgspersoner i enkeltdosisdesign tyder på, at ertugliflozins farmakokinetik ikke ændres af sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin.

Administration af flere doser rifampin (en UGT- og CYP-induktor) nedsætter AUC og  $C_{max}$  for ertugliflozin med henholdsvis 39% og 15%. Denne reduktion i eksponering anses ikke for klinisk relevant, og dosisjustering anbefales derfor ikke. Der forventes ingen klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Indvirkningen af UGT-hæmmere på ertugliflozins farmakokinetik er ikke undersøgt i kliniske studier, men en potentiel stigning i eksponeringen for ertugliflozin som følge af UGT-hæmning anses ikke for at være klinisk relevant.

#### Ertugliflozins indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Interaktionsstudier udført med raske frivillige forsøgspersoner tyder på, at ertugliflozin ikke havde en klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for sitagliptin, metformin og glimepirid.

Samtidig administration af simvastatin og ertugliflozin medførte en stigning på henholdsvis 24% og 19% i AUC og  $C_{max}$  for simvastatin og en stigning på henholdsvis 30% og 16% i AUC og  $C_{max}$  for simvastatinsyre. Mekanismen for de små stigninger i simvastatin og simvastatinsyre er ukendt og sker ikke via OATP-hæmning ved ertugliflozin. Disse stigninger anses ikke for at være klinisk betydningsfulde.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ertugliflozin til gravide kvinder. Baseret på resultater fra dyreforsøg kan ertugliflozin påvirke udviklingen og modningen af nyrerne (se pkt. 5.3). Derfor bør Steglatro ikke anvendes under graviditeten.

### Amning

Der foreligger ingen oplysninger om tilstedeværelse af ertugliflozin i human mælk, indvirkningen på det ammede spædbarn eller indvirkningen på mælkeproduktionen. Ertugliflozin er til stede i mælken hos diegivende rotter og medførte virkninger hos afkom af diegivende rotter. Farmakologisk medierede effekter blev observeret hos unge rotter (se pkt. 5.3). Da modningen af de humane nyrer sker i uterus og i løbet af de første 2 leveår, hvor eksponering fra amning kan finde sted, kan risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Steglatro må ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Ertugliflozins indvirkning på fertilitet hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Der blev ikke observeret indvirkning på fertiliteten i dyrestudier (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ertugliflozin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal advares om risikoen for hypoglykæmi, når Steglatro anvendes i kombination med insulin eller et insulinsekretionsfremkaldende stof og om den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering som f.eks. postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

#### *Poolede placebokontrollerede studier til vurdering af Steglatro 5 mg og 15 mg*

Den primære sikkerhedsvurdering blev udført som en poolede analyse af tre 26-ugers, placebokontrollerede studier. Ertugliflozin blev anvendt som monoterapi i et studie og som tillægsbehandling i to studier (se pkt. 5.1). Disse data afspejler 1.029 patienters eksponering for ertugliflozin med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 25 uger. Patienterne fik ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gang dagligt.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i hele det kliniske program var vulvovaginale svampeinfektioner og andre svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer. Alvorlig diabetisk ketoacidose forekommer kun sjældent. Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" med hensyn til hyppighed og se pkt. 4.4.

### Bivirkningstabel

Bivirkningerne nedenfor er inddelt efter hyppighed og systemorganklasse (SOC). Hyppighed er defineret på følgende måde: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), Sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), Meget sjældent ( $< 1/10.000$ ) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger**

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Vulvovaginal svampeinfektion og andre svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer* <sup>†</sup>
Almindelig	Balanitis candida og andre svampeinfektioner i de mandlige kønsorganer* <sup>†</sup>
Ikke kendt	Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)*
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypoglykæmi* <sup>†</sup>
Sjældent	Diabetisk ketoacidose* <sup>†</sup>
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Volumendepletering* <sup>†</sup>
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Øget vandladning <sup>‡</sup>
Ikke almindelig	Dysuri, forhøjet indhold af kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate <sup>†</sup>
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Vulvovaginal pruritus
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Tørst <sup>§</sup>
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Ændrede serumlipider <sup>¶</sup> , forhøjet hæmoglobin <sup>**</sup> , forhøjet urinkvælstof i blodet (BUN) <sup>¶¶</sup>

\* Se pkt. 4.4.

<sup>†</sup> Se nedenstående underafsnit for yderligere oplysninger.

<sup>‡</sup> Omfatter: pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, polyuri, øget urinproduktion og nykturi.

<sup>§</sup> Omfatter: tørst og polydipsi.

<sup>¶</sup> Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg *versus* placebo var LDL-C 5,8% og 8,4% *versus* 3,2%; total kolesterol 2,8% og 5,7% *versus* 1,1%; dog var HDL-C 6,2% og 7,6% *versus* 1,9%. Den mediane procentvise ændring fra *baseline* for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg *versus* placebo var triglycerider -3,9% og -1,7% *versus* 4,5%.

<sup>\*\*</sup> Andelen af forsøgspersoner, der havde mindst 1 stigning i hæmoglobin  $> 2,0$  g/dl, var højere i ertugliflozin 5 mg-gruppen og 15 mg-gruppen (henholdsvis 4,7% og 4,1%) sammenlignet med placebogruppen (0,6%).

<sup>¶¶</sup> Andelen af forsøgspersoner, der havde en forekomst af BUN-værdier med en stigning på  $\geq 50\%$  og værdier  $>ULN$ , var numerisk højere i ertugliflozin 5 mg-gruppen og højere i 15 mg-gruppen (henholdsvis 7,9% og 9,8%) i forhold til placebogruppen (5,1%).

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Volumendepletering

Ertugliflozin forårsager osmotisk diurese, der kan føre til intravaskulær volumenkontraktion og bivirkninger forbundet med volumendepletering. I den poolede analyse af placebokontrollerede studier



var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering (dehydrering, postural svimmelhed, præsynkope, synkope, hypotension og ortostatisk hypotension) lav (<2%) og ikke markant forskellig på tværs af ertugliflozin- og placebo-grupperne. I subgruppeanalyserne i den bredere poolede analyse af fase 3-studier havde forsøgspersoner med eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, forsøgspersoner ≥65 år og forsøgspersoner, der fik diuretika, en højere incidens af volumendepletering i ertugliflozin-grupperne i forhold til komparatorgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4). Hos forsøgspersoner med eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> var incidensen henholdsvis 5,1%, 2,6% og 0,5% for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og komparatorgruppen, og for forsøgspersoner med eGFR 45 til <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> var incidensen henholdsvis 6,4%, 3,7% og 0%.

#### Hypoglykæmi

I den poolede analyse af placebokontrollerede studier var incidensen af dokumenteret hypoglykæmi forhøjet for ertugliflozin 5 mg og 15 mg (5,0% og 4,5%) sammenlignet med placebo (2,9%). I denne population var incidensen af svær hypoglykæmi 0,4% i hver gruppe. Når ertugliflozin blev anvendt som monoterapi, var incidensen af hypoglykæmiske hændelser i ertugliflozin-grupperne 2,6% i begge grupper og 0,7% i placebo-gruppen. Når ertugliflozin blev givet som tillæg til metformin, var incidensen af hypoglykæmiske hændelser 7,2% i ertugliflozin 5 mg-gruppen, 7,8% i ertugliflozin 15 mg-gruppen og 4,3% i placebo-gruppen.

Når ertugliflozin blev givet som tillæg til metformin og sammenlignet med sulfonylurinstof, var incidensen af hypoglykæmi højere for sulfonylurinstof (27%) sammenlignet med ertugliflozin (5,6% og 8,2% for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg).

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som fik insulin, SU eller meglitinider som baggrundsbehandling, var dokumenteret hypoglykæmi henholdsvis 36%, 27% og 36% for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

#### Diabetisk ketoacidose

I det kliniske program blev der identificeret ketoacidose hos 3 ud af 3.409 (0,1%) ertugliflozin-behandlede patienter og 0,0% hos patienterne i komparatorgruppen (se pkt. 4.4).

#### Forhøjet kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate og nyrerelaterede hændelser

Initiale gennemsnitlige stigninger i kreatinin og nedsat gennemsnitlig eGFR hos patienter, der fik ertugliflozin, var generelt forbigående under kontinuerlig behandling. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* havde større gennemsnitlige ændringer, som ikke vendte tilbage til *baseline*-niveau i uge 26; disse ændringer reverserede efter seponering af behandlingen.

Nyrerelaterede bivirkninger (f.eks. akut nyreskade, nedsat nyrefunktion, akut prærenalt nyresvigt) kan forekomme hos ertugliflozin-behandlede patienter, især hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, hvor incidensen af nyrerelaterede bivirkninger var henholdsvis 2,5%, 1,3% og 0,6% hos patienter, som blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

#### Genitale svampeinfektioner

I den poolede analyse af tre placebokontrollerede kliniske studier forekom der svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer (f.eks. genital candidiasis, genital svampeinfektion, vaginal infektion, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis) hos henholdsvis 9,1%, 12% og 3,0% af kvinder, som blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Hos kvinderne forekom udtræden af studiet som følge af genitale svampeinfektioner hos henholdsvis 0,6% og 0% af de patienter, der blev behandlet med ertugliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

I samme poolede analyse forekom svampeinfektioner i de mandlige kønsdele (f.eks. balanitis candida, balanopostitis, genital infektion, genital svampeinfektion) hos henholdsvis 3,7%, 4,2% og 0,4% af de mænd, der blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Svampeinfektioner i de mandlige kønsdele forekom oftere hos ikke-omskårne mænd. Hos mændene forekom udtræden af studiet som følge af genitale svampeinfektioner hos henholdsvis 0,2% og 0% af patienter, der blev behandlet med ertugliflozin og placebo. Der blev i sjældne tilfælde rapporteret om phimosis, og der blev i visse tilfælde foretaget omskæring (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Ertugliflozin viste ingen toksicitet hos raske forsøgspersoner ved orale enkeltdoser på op til 300 mg og ved flere doser på op til 100 mg dagligt i 2 uger. Ingen potentielle akutte symptomer eller tegn på overdosering blev identificeret.

Ved overdosering skal de sædvanlige understøttende foranstaltninger iværksættes (f.eks. fjernelse af ikke-optaget materiale fra mave-tarm-kanalen, anvendelse af klinisk monitorering og igangsætning af understøttende behandling) afhængig af patientens kliniske status. Fjernelse af ertugliflozin ved hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, natrium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere, ATC-kode: A10BK04.

#### Virkningsmekanisme

SGLT2 er det dominerende transportprotein, der er ansvarlig for reabsorption af glucose fra det glomerulære filtrat tilbage i kredsløbet. Ertugliflozin er en potent, selektiv og reversibel hæmmer af SGLT2. Gennem hæmning af SGLT2 nedsætter ertugliflozin reabsorption af filtreret glucose i nyrerne og sænker nyrenes grænse for glucose, så udskillelsen af glucose i urinen øges.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Udskillelse af glucose i urinen og urinvolumen*

Dosisafhængige stigninger i mængden af glucose, der udskilles i urinen, blev set hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes mellitus efter administration af enkeltdoser og flere doser ertugliflozin. Dosis-respons-modellen tyder på, at ertugliflozin 5 mg og 15 mg medfører næsten maksimal udskillelse af glucose i urinen hos patienter med type 2-diabetes mellitus, hvilket giver en maksimal hæmning på henholdsvis 87% og 96%.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Ertugliflozins virkning og sikkerhed er blevet undersøgt i 7 randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivt komparator-kontrollerede kliniske multicenter-studier i fase 3 med 4.863 patienter med type 2-diabetes, herunder et studie med 468 patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Racefordelingen var 76,8% kaukasere, 13,3% asiater, 5,0% negroide og 4,8% af anden race. Latinamerikanske patienter udgjorde 24,2% af populationen. Patienterne havde en gennemsnitlig alder på 57,8 år (interval fra 21 til 87 år), hvor 25,8% af patienterne var  $\geq 65$  år og 4,5% var  $\geq 75$  år.

Ertugliflozin er blevet undersøgt som monoterapi og i kombination med metformin og/eller en DPP-4 (dipeptidylpeptidase)-hæmmer. Ertugliflozin er også blevet undersøgt i kombination med aktuelle diabetesbehandlinger, herunder insulin og et sulfonylurinstof, hos patienter med type 2-diabetes med moderat nedsat nyrefunktion.

##### *Monoterapi*

I alt 461 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på kost og motion, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, placebokontrolleret multicenterstudie for at vurdere ertugliflozins virkning og sikkerhed som monoterapi. Disse patienter, som ikke fik

antihyperglykæmisk baggrundsbehandling, blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo administreret en gang dagligt (se tabel 2).

**Tabel 2: Resultater i uge 26 fra et placebokontrolleret monoterapistudie med Steglatro\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,2	8,4	8,1
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-0,8	-1,0	0,2
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-1,0 <sup>‡</sup> (-1,2; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,4; -0,9)	
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44 (28,2) <sup>§</sup>	54 (35,8) <sup>§</sup>	20 (13,1)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	94,0	90,6	94,2
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-3,2	-3,6	-1,4
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-1,8 <sup>‡</sup> (-2,6; -0,9)	-2,2 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,3)	

\* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som havde mindst en måling af udfaldsvariablen.

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit (*Least squares means*) justeret for behandling, tid, tidligere antihyperglykæmisk medicin, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

#### *Ertugliflozin som tillægskombinationsbehandling med metformin*

I alt 621 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi ( $\geq 1.500$  mg/dag), deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, placebokontrolleret multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med metformin. Patienterne blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin (se tabel 3).

**Tabel 3: Resultater i uge 26 fra et placebokontrolleret studie med Steglatro anvendt i kombination med metformin\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,1	8,1	8,2
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-0,7	-0,9	-0,0
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)	
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	84,9	85,3	84,5
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-3,0	-2,9	-1,3
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,0)	

\* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for behandling, tid, tidligere antihyperglykæmisk medicin (metformin som monoterapi eller metformin + en anden AHA), *baseline*-eGFR (kontinuerlig), randomiseringsstratum iht. menopausal status (mænd, præmenopausale kvinder, kvinder som er perimenopausale eller har været postmenopausale < 3 år, kvinder som har været postmenopausale  $\geq 3$  år) og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p  $\leq$  0,001 sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

*Aktivt kontrolleret studie med ertugliflozin versus glimepirid som tillægskombinationsbehandling med metformin*

I alt 1.326 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 52-ugers-, aktivt komparatorkontrolleret multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med metformin. Disse patienter, som fik metformin som monoterapi ( $\geq 1.500$  mg/dag), blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller glimepirid administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin. Glimepirid blev initieret med 1 mg/dag og optitreret til en maksimal dosis på 6 eller 8 mg/dag (afhængigt af den maksimale godkendte dosis i hvert land) eller en maksimal tolereret dosis eller nedtitreret for at undgå eller behandle hypoglykæmi. Den daglige middeldosis glimepirid var 3,0 mg (se tabel 4).

**Tabel 4: Resultater i uge 52 fra et aktivkontrolleret studie, der sammenlignede Steglatro med glimepirid som tillægsbehandling hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirid
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Baseline (gennemsnit)	7,8	7,8	7,8
Ændring fra baseline <sup>†</sup>	-0,6	-0,6	-0,7
Forskel fra glimepirid <sup>‡</sup> (95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0; 0,2)	
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Baseline (gennemsnit)	87,9	85,6	86,8
Ændring fra baseline <sup>†</sup>	-3,0	-3,4	0,9
Forskel fra glimepirid <sup>‡</sup> (95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8; -3,8)	

\* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for behandling, tid, tidligere antihyperglykæmisk medicin (monoterapi eller dobbeltterapi), baseline-eGFR (kontinuerlig) og interaktion mellem tid og behandling. Tid blev behandlet som en kategorisk variabel.

<sup>‡</sup> Non-inferioritet erklæres, når den øvre grænse af det tosidede 95%-konfidensinterval (CI) for middelforskellen er under 0,3%.

<sup>§</sup> p < 0,001 sammenlignet med glimepirid.

*Faktorielt studie med ertugliflozin og sitagliptin som tillægskombinationsbehandling med metformin*

I alt 1.233 patienter med type 2-diabetes deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, aktivt kontrolleret multicenterstudie til vurdering af virkning og sikkerhed ved ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg sammenlignet med enkeltstofferne. Patienter med type 2-diabetes, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi ( $\geq 1.500$  mg/dag) blev randomiseret til en af fem arme med aktiv behandling: ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, sitagliptin 100 mg eller sitagliptin 100 mg i kombination med 5 mg eller 15 mg ertugliflozin administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin (se tabel 5).

**Tabel 5: Resultater i uge 26 fra et faktorielt studie med Steglatro og sitagliptin som tillægskombinationsbehandling med metformin sammenlignet med enkeltstofferne alene\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Steglatro 15 mg + Sitagliptin 100 mg
<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>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Forskel fra sitagliptin				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	
Steglatro 15 mg					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
<sup>†</sup> (95% CI)					
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Forskel fra sitagliptin <sup>†</sup> (95% CI)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,6)

\* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for behandling, tid, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med kontrolgruppe.

<sup>§</sup> p < 0,001 sammenlignet med tilsvarende dosis ertugliflozin eller sitagliptin (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

#### *Ertugliflozin som tillægskombinationsbehandling med metformin og sitagliptin*

I alt 463 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin ( $\geq 1.500$  mg/dag) og sitagliptin 100 mg en gang dagligt, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, placebokontrolleret multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed. Patienterne blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin og sitagliptin (se tabel 6).

**Tabel 6: Resultater i uge 26 fra et add-on-studie med Steglatro i kombination med metformin og sitagliptin\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Baseline (gennemsnit)	8,1	8,0	8,0
Ændring fra baseline <sup>†</sup>	-0,8	-0,9	-0,1
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,6)	
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	50 (32,1) <sup>‡</sup>	61 (39,9) <sup>‡</sup>	26 (17,0)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Baseline (gennemsnit)	87,6	86,6	86,5
Ændring fra baseline <sup>†</sup>	-3,3	-3,0	-1,3
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,1)	

\* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for behandling, tid, tidligere antihyperglykæmisk medicin.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo.

#### *Kombinationsbehandling med ertugliflozin og sitagliptin*

I alt 291 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på kost og motion, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 26-ugers multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med sitagliptin. Disse patienter, som ikke fik nogen antihyperglykæmisk baggrundsbehandling, blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg eller ertugliflozin 15 mg i kombination med sitagliptin (100 mg) eller placebo en gang dagligt (se tabel 7).

**Tabel 7: Resultater i uge 26 fra et kombinationsbehandlingsstudie med ertugliflozin og sitagliptin\***

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Baseline (gennemsnit)	8,9	9,0	9,0
Ændring fra baseline <sup>†</sup>	-1,6	-1,7	-0,4
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6; -0,9)	
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	35 (35,7) <sup>§</sup>	30 (31,3) <sup>§</sup>	8 (8,3)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Baseline (gennemsnit)	90,8	91,3	95,0
Ændring fra baseline <sup>†</sup>	-2,9	-3,0	-0,9
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1; -1,1)	

\* N omfatter alle patienter, som fik mindst en dosis af studiemedicinen og havde mindst en måling af udfaldsvariablen.

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret på baggrund af en longitudinal model, herunder termer for behandling, tid og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

#### *Moderat nedsat nyrefunktion*

Ertugliflozins virkning blev også vurderet særskilt i et dedikeret studie af diabetespatienter med moderat nedsat nyrefunktion (468 patienter med eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Ændringerne fra HbA<sub>1c</sub>-baseline (mindste kvadraters gennemsnit (95% CI)) var henholdsvis -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) og -0,41 (-0,56; -0,27) i placebogruppen, ertugliflozin 5 mg-gruppen og ertugliflozin 15 mg-gruppen. Fald i HbA<sub>1c</sub> i ertugliflozin-armene var ikke signifikant forskellig fra placebo. Den præspecificerede analyse af glykæmisk virkning blev konfunderet af samtidig behandling med forbudt antihyperglykæmisk medicin. I en efterfølgende analyse, som ekskluderede de forsøgspersoner, som havde anvendt forbudt medicin, blev ertugliflozin 5 mg og ertugliflozin 15 mg associeret med placebokorrigerede fald i HbA<sub>1c</sub> på -0,14 (-0,36; 0,08) og -0,33 (-0,55; -0,11).

#### *Fasteplasmaglucoze*

I tre placebokontrollerede studier medførte ertugliflozin statistisk signifikante fald i FPG. For ertugliflozin 5 mg og 15 mg var de placebokorrigerede fald i FPG på henholdsvis 1,92 og 2,44 mmol/l som monoterapi, 1,48 og 2,12 mmol/l som tillægsbehandling til metformin og 1,40 og 1,74 mmol/l som tillægsbehandling til metformin og sitagliptin.

Kombinationen af ertugliflozin og sitagliptin medførte signifikant større fald i FPG sammenlignet med sitagliptin eller ertugliflozin alene eller placebo. Kombinationen af ertugliflozin 5 eller 15 mg og sitagliptin medførte trinvis fald i FPG på 0,46 til 0,65 mmol/l sammenlignet med ertugliflozin alene eller 1,02 til 1,28 mmol/l sammenlignet med sitagliptin alene. De placebokorrigerede fald i ertugliflozin 5 eller 15 mg i kombination med sitagliptin var på 2,16 og 2,56 mmol/l.

#### *Virkning hos patienter med baseline-HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%*

I monoterapiet, der blev udført med en baggrundsbehandling bestående af kost og motion hos patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> fra 7-10,5%, havde subgruppen af patienter i studiet med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% placebokorrigerede fald i HbA<sub>1c</sub> på 1,11% og 1,52% med henholdsvis ertugliflozin 5 eller 15 mg.

I studiet med ertugliflozin givet i tillæg til metformin hos patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> fra 7,0-10,5%, var de placebokorrigerede fald i HbA<sub>1c</sub> for subgruppen af patienter i studiet med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 9% henholdsvis 1,31% og 1,43% med ertugliflozin 5 og 15 mg.

I subgruppen af patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 10% i studiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> fra 7,5-11,0%, medførte kombinationen af ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med sitagliptin fald i HbA<sub>1c</sub> på henholdsvis 2,35% og 2,66% sammenlignet med 2,10%; 1,30% og 1,82% for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og sitagliptin alene.

#### *Postprandial glucose*

I monoterapiet medførte ertugliflozin 5 og 15 mg statistisk signifikante placebokorrigerede fald i PPG 2 timer efter måltidet på 3,83 og 3,74 mmol/l.

#### *Blodtryk*

I tre 26-ugers placebokontrollerede studier reducerede ertugliflozin det systoliske blodtryk. For ertugliflozin 5 mg og 15 mg lå de statistisk signifikante placebokorrigerede fald i systolisk blodtryk fra henholdsvis 2,9 mmHg til 3,7 mmHg og 1,7 mmHg til 4,5 mmHg.

I et 52-ugers aktivt kontrolleret studie *versus* glimepirid var der et fald i systolisk blodtryk i forhold til *baseline* på henholdsvis 2,2 mmHg og 3,8 mmHg for ertugliflozin 5 mg og 15 mg, hvorimod patienter, som blev behandlet med glimepirid, havde en stigning i systolisk blodtryk i forhold til *baseline* på 1,0 mmHg.

#### *Subgruppeanalyse*

Hos patienter med type 2-diabetes, som fik ertugliflozin, blev der observeret klinisk betydningsfulde fald i HbA<sub>1c</sub> i subgrupperne defineret ud fra alder, køn, race, etnisk oprindelse, geografisk område, *baseline*-BMI, *baseline*-HbA<sub>1c</sub> og varighed af type 2-diabetes mellitus.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ertugliflozin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Generel introduktion

Ertugliflozins farmakokinetik var sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes. Gennemsnitligt plasma-AUC og  $-C_{\max}$  ved *steady-state* var henholdsvis 398 ng·t/ml og 81 ng/ml med 5 mg ertugliflozin en gang dagligt og henholdsvis 1.193 ng·t/ml og 268 ng/ml med 15 mg ertugliflozin en gang dagligt. *Steady-state* nås efter 4-6 dage med dosering af ertugliflozin en gang dagligt. Ertugliflozin udviser ikke tidsafhængig farmakokinetik og akkumuleres i plasma op til 10-40% efter gentagne doser.

### Absorption

Efter oral administration af enkeltdosis på 5 mg og 15 mg ertugliflozin opnås maksimale plasmakoncentrationer (median  $T_{\max}$ ) af ertugliflozin 1 time efter dosering under fastende forhold. Plasma  $C_{\max}$  og AUC for ertugliflozin stiger dosisproportionalt efter enkelte doser fra 0,5 mg til 300 mg og efter flere doser fra 1 mg til 100 mg. Ertugliflozins absolutte orale biotilgængelighed efter administration af en 15 mg-dosis er ca. 100%.

Administration af ertugliflozin i forbindelse med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold nedsætter ertugliflozin  $C_{\max}$  med 29% og forlænger  $T_{\max}$  med 1 time, men ændrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Den observerede effekt af fødeindtagelse på farmakokinetikken for ertugliflozin anses ikke for klinisk relevant, og ertugliflozin kan administreres med eller uden mad. I kliniske fase 3-studier blev ertugliflozin administreret uden hensyntagen til måltider.

Ertugliflozin er et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og brystcancer-resistent protein (BCRP)-transportører.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady-state* for ertugliflozin efter en intravenøs dosis er 86 l. Ertugliflozins plasmaproteinbinding er 93,6% og er uafhængig af ertugliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbindingen er ikke betydningsfuldt ændret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Blod-til-plasma-koncentrationsforholdet for ertugliflozin er 0,66.

Ertugliflozin er ikke et substrat for organiske anion-transportører (OAT1, OAT3), organiske kation-transportører (OCT1, OCT2) eller organiske anion-transporterende polypeptider (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

### Biotransformation

Metabolisering er den primære *clearance*-mekanisme for ertugliflozin. Den primære metaboliseringsvej for ertugliflozin er UGT1A9 og UGT2B7-medieret O-glucuronidering til to glucuronider, der er farmakologisk inaktive ved klinisk relevante koncentrationer. CYP-medieret (oxidativ) metabolisering for ertugliflozin er minimal (12%).

### Elimination

Den systemiske gennemsnitlige plasma-*clearance* efter en intravenøs 100 µg-dosis var 11 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid hos patienter med type 2-diabetes med normal nyrefunktion blev anslået til at være 17 timer baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Efter administration af en oral [ $^{14}\text{C}$ ]-ertugliflozin-opløsning til raske forsøgspersoner blev ca. 41% og 50% af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet elimineret i henholdsvis fæces og urin. Kun 1,5% af den administrerede dosis blev udskilt som uændret ertugliflozin i urinen og 34% som uomdannet ertugliflozin i fæces, som sandsynligvis skyldes biliær udskillelse af glucuronid-metabolitter og efterfølgende hydrolyse til moderstoffet.



## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

I et klinisk fase 1-farmakologistudie med patienter med type 2-diabetes og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (bestemt ved eGFR), var de gennemsnitlige stigninger i AUC for ertugliflozin  $\leq 1,7$  gange efter administration af en enkeltdosis på 15 mg ertugliflozin sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Disse stigninger i AUC for ertugliflozin anses ikke for klinisk relevante. Der var ingen klinisk betydningsfulde forskelle i  $C_{\max}$ -værdierne for ertugliflozin mellem de forskellige nyrefunktionsgrupper. Udskillelsen af glucose i urin over 24 timer faldt i takt med stigende sværhedsgrad af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Plasmaproteinbindingen af ertugliflozin var ikke påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### *Nedsat leverfunktion*

Moderat nedsat leverfunktion (baseret på Child-Pugh-klassificering) medførte ikke en stigning i eksponeringen for ertugliflozin. AUC for ertugliflozin faldt med ca. 13%, og  $C_{\max}$  faldt med ca. 21% sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Dette fald i eksponeringen for ertugliflozin anses ikke for klinisk betydningsfuldt. Der er ingen klinisk erfaring med patienter med nedsat leverfunktion af Child-Pugh-klasse C (svær). Plasmaproteinbindingen af ertugliflozin var ikke påvirket hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

### *Pædiatrisk population*

Der er ikke udført studier med ertugliflozin hos pædiatriske patienter.

### *Virkning af alder, legemsvægt, køn og race*

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse har alder, legemsvægt, køn og race ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på ertugliflozins farmakokinetik.

## Lægemedelinteraktioner

### *In vitro-vurdering af ertugliflozin*

I *in vitro*-studier hverken hæmmede eller inaktiverede ertugliflozin og ertugliflozin-glukuronider CYP-isoenzymene 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eller 3A4 og inducerede ikke CYP 1A2, 2B6 eller 3A4. Ertugliflozin og ertugliflozin-glukuronider hæmmede ikke aktiviteten af UGT 1A6, 1A9 og 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin var en svag hæmmer af UGT 1A1 og 1A4 *in vitro* ved højere koncentrationer, som ikke er klinisk relevante. Ertugliflozin-glukuronider havde ingen indvirkning på disse isoformer. Generelt er det ikke sandsynligt, at ertugliflozin vil påvirke farmakokinetikken for samtidigt administrerede lægemidler, der elimineres af disse enzymer.

Ertugliflozin og ertugliflozin-glukuronider hæmmer ikke i betydelig grad P-gp-, OCT2-, OAT1- eller OAT3-transportører eller transporterende polypeptider OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer *in vitro*. Generelt er det ikke sandsynligt, at ertugliflozin vil påvirke farmakokinetikken for samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for disse transportører.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

### Generel toksicitet

Orale toksicitetsstudier med gentagne doser blev udført med mus, rotter og hunde i op til henholdsvis 13, 26 og 39 uger. Tegn på toksicitet, der blev anset for at være uønsket, blev generelt observeret ved eksponeringer højere end eller lig med 77 gange den humane ubundne eksponering (AUC) ved maksimal anbefalet human dosis (MRHD) på 15 mg/dag. Størstedelen af toksiciteten svarede til farmakologien relateret til glucosetab i urinen og omfattede reduceret legemsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisering, gluconeogenese og forstyrrelser i elektrolytbalancen samt

urinændringer som f.eks. polyuri, glukosuri og kalkariuri. Mikroskopiske forandringer forbundet med glukosuri og/eller kalkariuri, der kun blev observeret hos gnavere, omfattede dilatation af de renale tubuli, hypertrofi af zona glomerulosa i binyrerne (rotter) og øget trabekulært knoglevæv (rotter). Bortset fra opkastning sås der ingen uønsket toksicitet hos hunde ved 379 gange den humane ubundne eksponering (AUC) ved MRHD på 15 mg/dag.

#### Karcinogenese

I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med mus blev ertugliflozin administreret som oral sondeernæring i doser på 5, 15 og 40 mg/kg/dag. Der sås ingen ertugliflozin-relaterede neoplastiske fund ved doser op til 40 mg/kg/dag (ca. 41 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC). I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med rotter blev ertugliflozin administreret som oral sondeernæring ved doser på 1,5, 5 og 15 mg/kg/dag. Ertugliflozin-relaterede neoplastiske fund omfattede en øget incidens af godartede adrenale medullære fæokromocytomer hos hanrotter ved 15 mg/kg/dag. Dette fund blev tilskrevet malabsorption af kulhydrat, hvilket medførte ændret calciumhomøostase, og blev ikke anset for relevant for risikoen hos mennesker. NOEL (niveauet for ingen observeret effekt) for neoplasia var 5 mg/kg/dag (ca. 16 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag).

#### Mutagenese

Ertugliflozin var hverken mutagen eller klastogen med eller uden metabolisk aktivering i analysen af mikrobiel tilbage mutation, *in vitro* cytogetisk analyse (humane lymfocytter) eller *in vivo*-mikronukleusanalyse hos rotter.

#### Reproduktionstoksikologi

I studiet af fertilitet og embryonal udvikling hos rotter fik han- og hunrotter ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Der sås ingen indvirkning på fertiliteten ved 250 mg/kg/dag (ca. 386 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC-sammenligninger). Ertugliflozin påvirkede ikke de udviklingsmæssige resultater hos rotter og kaniner negativt ved materielle eksponeringer, der var henholdsvis 239 og 1.069 gange højere end den humane eksponering ved den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag baseret på AUC. Ved en maternelt toksisk dosis hos rotter (250 mg/kg/dag) sås lavere føtal levedygtighed og en højere incidens af visceral misdannelse ved maternel eksponering, der var 510 gange den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag.

I det præ- og postnatale udviklingsstudie sås nedsat postnatal vækst og udvikling hos rotter, der fik ertugliflozin på gestationsdag 6 til og med laktationsdag 21 ved  $\geq 100$  mg/kg/dag (anslået til at være 239 gange den humane eksponering ved den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag, baseret på AUC). Seksuel modning var forsinket hos begge køn ved 250 mg/kg/dag (anslået til at være 620 gange MRHD ved 15 mg/dag, baseret på AUC).

Når ertugliflozin blev administreret til unge rotter fra postnatal dag (PND) 21 til PND 90, blev der observeret en periode med nyreudvikling svarende til slutningen af det andet og det tredje trimester af en human graviditet, øget nyrevægt, dilatation af nyrebækkenet og de renale tubuli samt mineralisering af de renale tubuli ved en eksponering på 13 gange den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag, baseret på AUC. Indvirkning på knoglerne (kortere lårbenslængde, længere trabekulær lårbensknogle) samt indvirkning i form af forsinket pubertet blev observeret ved en eksponering på 817 gange MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC. Indvirkning på nyrer og knogler reverseredes ikke helt efter den 1 måned lange restitutionperiode.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat (Type A)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk

Hypromellose 2910/6 (E464)  
Lactosemonohydrat  
Macrogol 3350 (E1521)  
Triacetin (E1518)  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alu/PVC/PA/Alu-blistre.  
Pakninger med 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.  
Pakning med 30 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter

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 filmovertrukne tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2018

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL STEGLATRO 5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter  
ertugliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1267/001 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/002 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/003 (30 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/004 (30x1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/005 (84 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/006 (90 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/013 (98 filmovertrukne tabletter)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Steglatro 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER TIL STEGLATRO 5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 5 mg tabletter  
ertugliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL STEGLATRO 15 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter  
ertugliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1267/007 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/008 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/009 (30 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/010 (30x1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/011 (84 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/012 (90 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/014 (98 filmovertrukne tabletter)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Steglatro 15 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER TIL STEGLATRO 15 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 15 mg tabletter  
ertugliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter ertugliflozin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Steglatro
3. Sådan skal du bruge Steglatro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

#### Hvad Steglatro er

Steglatro indeholder det aktive stof ertugliflozin.

Steglatro tilhører en lægemiddelklasse kaldet SGLT2-hæmmere (natrium-glucose-co-transporter 2).

#### Anvendelse

- Steglatro sænker blodsukkerniveauet hos voksne patienter (i alderen 18 år og derover) med type 2-diabetes.
- Steglatro kan anvendes alene eller sammen med visse andre lægemidler, der sænker blodsukkeret.
- Du skal fortsætte med at følge din diæt- og motionsplan, mens du tager Steglatro.

#### Virkning

Ertugliflozin virker ved at blokere SGLT2-proteinerne i nyrerne. Dette medfører, at blodsukker udskilles med urinen.

#### Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor kroppen ikke producerer nok insulin. Samtidig virker den insulin, som kroppen producerer, ikke så godt, som den burde. Kroppen kan også danne for meget sukker. Når dette sker, øges sukkerindholdet (glucose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nysesygdom, blindhed og dårligt kredsløb.



## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Steglatro

### Tag ikke Steglatro:

- hvis du er allergisk over for ertugliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Steglatro (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før og mens du tager Steglatro, hvis du:

- har nyreproblemer.
- har eller har haft svampeinfektion i skeden eller penis.
- nogensinde har haft alvorlig hjertesygdom, eller hvis du har haft et slagtilfælde.
- har type 1-diabetes. Steglatro må ikke anvendes til at behandle denne sygdom.
- tager anden diabetesmedicin; du vil være mere tilbøjelig til at få lavt blodsukker med visse lægemidler.
- har risiko for dehydrering (hvis du f.eks. tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin [diuretika]) eller sænker blodtrykket, eller hvis du er over 65 år). Spørg, hvordan du undgår dehydrering.
- oplever hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, ekstrem tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, sødlig ånde, sødlig eller metallisk smag i munden, eller at din urin eller sved lugter anderledes. I så fald skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital. Disse symptomer kan være tegn på "diabetisk ketoacidose" – et problem der kan opstå i forbindelse med diabetes som følge af forhøjet indhold af "ketonstoffer" i urin- eller blodtest. Risiko for at udvikle diabetisk ketoacidose kan øges ved langvarig faste, meget stort alkoholforbrug, pludselige nedsættelser af insulindosis eller et større behov for insulin på grund af større operation eller alvorlig sygdom.
- har fået foretaget amputation af en underekstremitet.

Det er vigtigt, at du regelmæssigt kontrollerer dine fødder og overholder de retningslinjer for fodpleje og passende væskeindtagelse, som du får af lægen eller sundhedspersonalet. Du skal straks fortælle det til din læge, hvis du opdager sår eller misfarvninger, eller hvis du oplever ømhed eller smerter i fødderne. Visse studier tyder på, at det at tage ertugliflozin kan bidrage til en stigning i antallet af amputationer af underekstremiteter (primært af en tå).

Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være et tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.

Når dette lægemiddel tages sammen med insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen, kan der forekomme lavt blodsukker (hypoglykæmi). Lægen vil eventuelt nedsætte din dosis af insulin eller anden medicin.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### Sukker i urinen

På grund af dette lægemiddels virkemåde vil en urinprøve vise, at du har sukker (glucose) i urinen, mens du tager dette lægemiddel.

### Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke tage dette lægemiddel. Det er ukendt, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt, når det anvendes hos børn og unge under 18 år.

### Brug af anden medicin sammen med Steglatro

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du skal især fortælle lægen:

- hvis du tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin (diuretika)).
- hvis du tager anden medicin, der sænker blodsukkeret, f.eks. insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Steglatro kan skade dit ufødte barn. Hvis du er gravid, skal du tale med lægen om, hvordan dit blodsukker bedst kontrolleres under graviditeten. Tag ikke Steglatro, hvis du er gravid.

Det er ukendt, om Steglatro går over i modermælken. Tal med lægen om, hvordan du bedst giver dit barn mad, hvis du tager Steglatro. Tag ikke Steglatro, hvis du ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil og betjene maskiner. Brug af dette lægemiddel i kombination med insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen, kan medføre, at blodsukkerniveauet bliver for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan forårsage symptomer som rysten, svedtendens og ændret syn, og kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, når du tager Steglatro.

### **Steglatro indeholder lactose**

Steglatro indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Steglatro**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget skal du tage**

- Startdosis for Steglatro er en 5 mg-tablet hver dag. Lægen beslutter, om din dosis skal øges til 15 mg.
- Lægen vil ordinere den dosis, der passer bedst til dig. Du må ikke ændre dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

### **Sådan skal du tage medicinen**

- Synk tableten; tableten kan deles eller knuses, hvis du har synkebesvær.
- Tag en tablet hver morgen. Tag så vidt muligt tableten på samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage den.
- Du kan tage tableten med eller uden mad.
- Du skal fortsætte med at følge din kost- og motionsplan, mens du tager Steglatro.

### **Hvis du har taget for meget Steglatro**

Hvis du har taget for meget Steglatro, skal du straks kontakte en læge eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har glemt at tage Steglatro**

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det imidlertid næsten er tid til den næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Steglatro**

Du må ikke stoppe med at tage dette lægemiddel uden at have talt med lægen. Dit blodsukker kan stige, hvis du holder op med at tage lægemidlet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Kontakt straks en læge eller det nærmeste hospital, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:**

### **Diabetisk ketoacidose (sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)**

Følgende er tegn på diabetisk ketoacidose (se også punktet "Advarsler og forsigtighedsregler"):

- øget indhold af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- overdreven tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- en sødlig ånde, en sødlig eller metallisk smag i munden, eller at din urin eller sved lugter anderledes

Dette kan forekomme uanset blodsukkerniveauet. Lægen kan beslutte at stoppe din behandling med Steglatro midlertidigt eller permanent.

### **Nekrotiserende fasciitis i mellemkødet (Fourniers gangræn) (ikke kendt, kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)**

En alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus (se punktet "Advarsler og forsigtighedsregler" for symptomer).

Hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger, skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital.

**Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis du bemærker følgende bivirkninger:**

### **Dehydrering (for stort væsketab fra kroppen; almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

Symptomer på dehydrering omfatter:

- mundtørhed
- svimmelhed, ørhed eller mathed, især når du rejser dig op
- besvimelse

Du vil have større tendens til at blive dehydreret, hvis du:

- har nyreproblemer
- tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin (diuretika)) eller sænker blodtrykket
- er 65 år eller derover

### **Lavt blodsukker (hypoglykæmi; almindelig)**

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du oplever en eller flere af følgende tegn eller symptomer. Lægen kan nedsætte din dosis af insulin eller anden diabetesmedicin.

Tegn og symptomer på lavt blodsukker kan omfatte:

- hovedpine
- døsighed
- irritabilitet
- sult
- svimmelhed
- forvirring
- svedtendens
- nervøsitet
- mathed
- hurtig hjerterytme

Hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger, skal du kontakte din læge hurtigst muligt.

### **Andre bivirkninger, når du tager Steglatro:**

#### **Meget almindelig**

- svampeinfektion i skeden (trøske)

#### **Almindelig**

- svampeinfektioner i penis
- ændret vandladning, herunder pludselig og hyppigere trang til at lade vandet, i større mængder eller om natten
- tørst
- kløe i skeden
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af urinstof i blodet
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af totalt og dårligt kolesterol (kaldet LDL - en type fedt i blodet)
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af røde blodlegemer i blodet (kaldet hæmoglobin)

#### **Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- blodprøver kan vise ændringer i nyrefunktionen (såsom 'kreatinin')
- smerter ved vandladning

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blister og karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at den har været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Steglatro indeholder:

- Aktivt stof: ertugliflozin
  - Hver Steglatro 5 mg filmovertrukken tablet indeholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglytaminsyre).
  - Hver Steglatro 15 mg filmovertrukken tablet indeholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglytaminsyre).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), lactosemonohydrat (se punkt 2), natriumstivelsesglykolat (Type A), magnesiumstearat (E470b).
  - Filmovertræk: hypromellose 2910/6 (E464), lactosemonohydrat (se punkt 2), macrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

- Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er lyserøde, 6,4 x 6,6 mm, trekantede, med "701" på den ene side og uden prægning på den anden side.
- Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er røde, 9,0 x 9,4 mm, trekantede, med "702" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Steglatro fås i Alu/PVC/PA/Alu-blister. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blister og 30 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tfn: + 46 (0)77 570 04 88

medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.