

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur
Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 5 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 28 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 15 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 85 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, 6,4 x 6,6 mm, þríhyrningslaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „701“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur

Rauð, 9,0 x 9,4 mm, þríhyrningslaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „702“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Steglatro er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við matarræði og hreyfingu til að bæta stjórnun blóðsykurs:

- sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum þegar notkun metformins hentar ekki vegna óþols eða frábendinga.
- til viðbótar við önnur lyf til meðferðar við sykursýki.

(Varðandi rannsóknarniðurstöður með tilliti til samsettra meðferða og áhrifa á blóðsykursstjórnun sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af ertugliflozini er 5 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum sem þola ertugliflozin 5 mg einu sinni á dag má auka skammtinn í 15 mg einu sinni á dag ef þörf er á viðbótarstjórnun blóðsykurs.

Þegar ertugliflozin er notað samhliða insúlíni eða seytingarörva insúlíns, getur verið að lækka þurfi skammta insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál er ráðlagt að leiðrétta það ástand áður en meðferð með ertugliflozini er hafin (sjá kafla 4.4).

Ef skammtur gleymist skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir honum. Sjúklingar skulu ekki taka tvo skammta af Steglatro á sama degi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Mat á nýrnastarfsemi er ráðlagt áður en meðferð með Steglatro er hafin og reglubundið eftir það (sjá kafla 4.4).

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með lyfinu hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun minni en 60 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Hætta skal meðferð með Steglatro þegar eGFR er stöðugt minni en 45 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun er stöðugt minni en 45 ml/mín.

Steglatro skal ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, með lokastig nýrnasjúkdóms eða sem eru í skilun, vegna þess að ekki er búist við að það beri árangur hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta ertugliflozins hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrastarfsemi. Ertugliflozin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi og notkun þess er ekki ráðlögð fyrir þá sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta ertugliflozins á grundvelli aldurs. Taka þarf tillit til nýrnastarfsemi og hættu á skertu blóðrúmmáli (sjá kafla 4.4 og 4.8). Takmörkuð reynsla er af notkun Steglatro hjá sjúklingum ≥ 75 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ertugliflozins hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Steglatro skal taka inn einu sinni á dag að morgni, með eða án matar. Ef kyngingarörðugleikar eru til staðar má brjóta eða mylja töfluna þar sem um er að ræða lyfjaform án forðaverkunar (immediate-release).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Steglatro skal ekki nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Lágþrýstingur/skert blóðrúmmál

Ertugliflozin veldur aukinni þvagmyndun vegna osmósu (osmotic diuresis) sem getur leitt til minnkaðs blóðrúmmáls. Þess vegna geta einkenni lágþrýstings komið fram eftir að meðferð með Steglatro er hafin (sjá kafla 4.8), sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR er minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun er minni en 60 ml/mín.), hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), sjúklingum á þvagræsilyfjum eða sjúklingum á blóðþrýstingslækkandi meðferð með sögu um lágþrýsting. Áður en meðferð með Steglatro er hafin skal meta blóðrúmmál og leiðréttu ef þess þarf. Fylgjast skal með einkennum eftir að meðferð er hafin.

Vegna verkunarháttar örvar ertugliflozin þvagmyndun og eykur kreatínín í sermi og minnkar eGFR. Aukning á kreatíníni í sermi og minnkun eGFR var meiri hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).

Ef um er að ræða sjúkdóma sem geta leitt til vökvataps (t.d. sjúkdóma í meltingarvegi) er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. lækni skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknastofupróf þ.m.t. blóðkornaskil) og blóðsöltum hjá sjúklingum sem fá ertugliflozin. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með ertugliflozini þar til búið er að leiðréttu vökvatap.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, þ.á.m. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með SGLT2-hemlum (sodium glucose co-transporter-2) og greint hefur verið frá tilvikum í klínískum rannsóknum með ertugliflozini. Í nokkrum tilvikum hefur birtingarmynd ástandsins verið ódæmigerð með aðeins miðlungsmikilli hækkun blóðsykursgilda, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort líklegra sé að ketónblóðsýring komi fram við hærri skammta ertugliflozins.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef fram koma ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkur, óhóflegur þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óeðlileg þreyta eða syfja. Ef þessi einkenni koma fram skal meta tafarlaust hvort sjúklingar séu með ketónblóðsýringu, óháð blóðsykursgildum.

Hætta skal tafarlaust meðferð með ertugliflozini hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem lagðir eru inn á sjúkrahús vegna meiri háttar skurðaðgerða eða bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með ertugliflozini aftur þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með ertugliflozini er hafin þarf að hafa í huga þætti í sjúkrasögu sjúklingsins sem gætu gert hann líklegri til að fá ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar fæðuneyslu og mikillar vessapurrðar, sjúklingar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir hjá og sjúklingar með aukna þörf fyrir insúlín vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar á áfengi. Gæta skal varúðar við notkun SGLT2-hemla hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á meðan þeir voru á meðferð með SGLT2-hemli, nema annar skýr orsakapáttur hafi verið greindur og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ertugliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota ertugliflozin við meðferð sjúklinga með sykursýki af tegund 1. Takmörkuð gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að ketónblóðsýring af völdum sykursýki sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 eru meðhöndlaðir með SGLT2-hemlum.

Aflimun neðri útlíma

Í yfirstandandi klínískri rannsókn á ertugliflozini sem viðbót við meðferð sem fyrir er hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með sögu um staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm, hefur sést u.þ.b. 1,2-1,6-föld fjölgun tilfella aflimunar neðri útlíms (oftast tár) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini. Í klínískum langtímarannsóknum með öðrum SGLT2-hemli hefur einnig sést fjölgun tilfella aflimunar neðri útlíma (oftast tár). Þar sem undirliggjandi verkunarháttur hefur ekki verið staðfestur eru áhættuþættir aðrir en almennir áhættuþættir fyrir aflimun ekki þekktir.

Áður en meðferð með ertugliflozini er hafin skal íhuga þætti í sögu sjúklingsins sem gætu aukið hættu á aflimun. Í varúðarskygni á að hafa í huga vandlegt eftirlit með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á aflimun og veita sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi reglubundinnar fyrirbyggjandi fóttaumhirðu og þess að viðhalda fullnægjandi vökvun. Einnig ætti að hafa í huga að hætta meðferð með ertugliflozini hjá sjúklingum sem fá einkenni sem geta leitt til aflimunar eins og sár á húð neðri útlíma, sýkingu, bein- og mergbólgu eða ýldudrep.

Skert nýrnastarfsemi

Verkun ertugliflozins er háð nýrnastarfsemi og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi og líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ekki skal hefja meðferð með Steglatro hjá sjúklingum sem eru með eGFR minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða ef kreatínínúthreinsun er minni en 60 ml/mín. Hætta skal meðferð með Steglatro ef eGRF er stöðugt minni en 45 ml/mín./1,73 m² eða ef kreatínínúthreinsun er stöðugt minni en 45 ml/mín. vegna minnkaðrar verkunar.

Eftirlit með nýrnastarfsemi er ráðlagt á eftirfarandi hátt:

- Áður en meðferð með ertugliflozini er hafin og reglubundið meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).
- Tíðara eftirlit hjá sjúklingum með eGFR minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun minni en 60 ml/mín.

Blóðsykursfall við samhliðanotkun insúlíns og seytingarörva insúlíns

Ertugliflozin gæti aukið hættu á blóðsykursfalli þegar það er notað samhliða insúlíni og/eða seytingarörva insúlíns, sem þekkt er að geta valdið blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8). Þess vegna gæti þurft að minnka skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli við notkun ásamt ertugliflozini (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sveppasýking í kynfærum

Ertugliflozin eykur hættu á sveppasýkingum í kynfærum. Í rannsóknum með SGLT2-hemlum voru sjúklingar með sögu um sveppasýkingar í kynfærum og karlar sem ekki höfðu verið umskornir líklegri til að fá sveppasýkingar í kynfærum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum og veita viðeigandi meðferð.

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingum. Ekki var áberandi munur á tíðni þvagfærasýkinga hjá hópunum sem fengu ertugliflozin 5 mg og 15 mg (4,0% og 4,1%) og lyfleysuhópsins (3,9%). Flest þessara tilvika voru væg eða miðlungs mikil og ekki var greint frá alvarlegu tilviki. Íhuga skal tímabundið hlé á ertugliflozini við meðferð á nýra- og skjóðubólgu eða þvagsýklasótt.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla. Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Steglatro og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Aldraðir

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á skerðingu blóðrúmmáls. Sjúklingar 65 ára og eldri sem fengu meðferð með ertugliflozini voru með hærri tíðni aukaverkana tengdum skerðingu blóðrúmmáls samanborið við yngri sjúklinga. Búist er við því að ertugliflozin hafi minnkuð áhrif hjá öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokkum I-II er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum á ertugliflozini í NYHA-flokkum III-IV.

Þvagrannsóknir

Vegna verkunarháttar lyfsins mun glúkósi mælast í þvagi sjúklinga sem nota Steglatro. Nota skal annarskonar aðferðir til að fylgjast með blóðsykursstjórnun.

Truflun á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)

Eftirlit með blóðsykursstjórnun með mælingu á 1,5-AG mælingu er ekki ráðlagt vegna þess að mæling á 1,5-AG er óáreiðanlegur mælikvarði á blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum sem nota SGLT2-hemla. Nota skal annarskonar aðferðir til að fylgjast með blóðsykursstjórnun.

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa–galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir á lyfhrif

Þvagræsilyf

Ertugliflozin getur aukið þvagræsandi áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættuna á vessaþurrð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

Insúlín og seytingarörvar insúlíns, svo sem sulfonýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Ertugliflozin getur aukið hættu á blóðsykursfalli við samhliðanotkun insúlíns eða seytingarörva insúlíns. Þess vegna gæti þurft minni skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli við notkun ásamt ertugliflozini (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Milliverkanir á lyfjahlöf

Áhrif annarra lyfja á lyfjahlöf ertugliflozins

Aðalúthreinsunarleið ertugliflozins er með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B7.

Milliverkanarannsóknir sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum, með stökum skammti, benda til þess að lyfjahlöf ertugliflozins verði ekki fyrir áhrifum af sitagliptini, metformini, glimepiridi eða simvastatini.

Gjöf endurtekinna skammta af rifampini (UGT- og CYP-virkir) minnkaði AUC fyrir ertugliflozin um 39% og hámarksþéttni (C_{max}) um 15%. Þessi minnkun á útsetningu er ekki talin vera klínískt mikilvæg og því eru breytingar á skömmtum ekki ráðlagðar. Ekki er búist við klínískt mikilvægum áhrifum með öðrum virkjum (t.d. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á áhrifum UGT-hemla á lyfjahvörf ertugliflozins, en hugsanleg aukning á útsetningu fyrir ertugliflozini vegna hömlunar UGT er ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Áhrif ertugliflozins á lyfjahvörf annarra lyfja

Milliverkanarannsóknir sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum benda til þess að ertugliflozin hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf sitagliptins, metformins og glimepirids.

Samhliða gjöf simvastatins með ertugliflozini leiddi til aukningar á AUC fyrir simvastatin um 24% og hámarksþéttni (C_{max}) um 19% og aukningar á AUC fyrir simvastatinsýru um 30% og hámarksþéttni (C_{max}) um 16%. Verkunarháttur þessarar lítilsháttar aukningar á simvastatini og simvastatinsýru er ekki þekktur og er ekki fyrir tilstilli hömlunar á OATP af völdum ertugliflozins. Þessar aukningar eru ekki taldar klínískt mikilvægar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ertugliflozins á meðgöngu. Byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknnum getur ertugliflozin haft áhrif á myndun nýrna og þroska (sjá kafla 5.3). Því skal ekki nota Steglatro á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Engin gögn liggja fyrir um útskilnað ertugliflozins í brjóstamjólk, áhrif á ungbarn sem er á brjósti eða áhrif á mjólkurmyndun. Ertugliflozin er til staðar í mjólk hjá mjólkandi rottum og hefur áhrif á afkvæmi mjólkandi rotta. Lyfjafræðilega-miðluð áhrif sáust hjá stálpuðum rottuungum sem fengu ertugliflozin (sjá kafla 5.3). Vegna þess að þroski nýrna hjá mönnum verður í legi og á fyrstu 2 æviárunum þegar útsetning vegna brjóstgjafar getur orðið, er ekki hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn/nýbura sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Steglatro.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Steglatro á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir hafa ekki bent til áhrifa hvað varðar frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ertugliflozin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar Steglatro er notað samhliða insúlíni eða seytingarörva insúlíns og að aukin hættu er á aukaverkunum tengdum skerðingu blóðrúmmáls eins og sundli við réttstöðu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Safn samanburðarrannsókna með lyfleysu þar sem lagt var mat á Steglatro 5 mg og 15 mg
Aðalöryggismatið var gert á safni þriggja 26-vikna samanburðarrannsókna með lyfleysu. Ertugliflozin var notað sem einlyfjameðferð í einni rannsókn og viðbótarmeðferð í tveimur rannsóknum (sjá kafla 5.1). Þessi gögn endurspeglu útsetningu 1.029 sjúklinga fyrir ertugliflozini með meðallengd útsetningar u.þ.b. 25 vikur. Sjúklingar fengu ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eða lyfleysu (N=515) einu sinni á dag.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í öllum klínísku rannsóknunum voru sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna. Alvarleg ketónblóðsýring vegna sykursýki kom mjög sjaldan fyrir. Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ varðandi tíðni og sjá kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki. Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar	Sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna*†
Algengar	Húfubólga og aðrar sveppasýkingar í kynfærum karla*†
Tíðni ekki þekkt	Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)*
Efnaskipti og næring	
Algengar	Blóðsykursfall*†
Mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki*†
Æðar	
Algengar	Skert blóðrúmmál*†
Nýru og þvægfæri	
Algengar	Aukin þvæglát‡
Sjaldgæfar	Þvæglátstregða, hækkun kreatínins í blóði/minnkaður gaulksíunarhraði†
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Kláði í sköpum og leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þorsti§
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Breyting á blóðfitum í sermi¶, aukið hemóglóbín**, aukið þvægefni í blóði¶¶

* Sjá kafla 4.4.

† Sjá frekari upplýsingar í undirköflum hér á eftir.

‡ Felur í sér: óeðlilega tíð þvæglát, bráð þvæglát, ofsamigu, aukna framleiðslu þvags og næturmiggu.

§ Felur í sér: þorsta og ofþorsta.

¶ Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi í prósentum, fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg samanborið við lyfleysu, tilgreint í sömu röð, voru á LDL-kólesteróli 5,8% og 8,4% samanborið við 3,2%; fyrir heildarkólesteról 2,8% og 5,7% samanborið við 1,1%; en fyrir HDL-kólesteról 6,2% og 7,6% samanborið við 1,9%. Miðgildisprósentubreytingar frá upphafsgildi fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg samanborið við lyfleysu, tilgreint í sömu röð, voru á þríglyseríðum -3,9% og -1,7% samanborið við 4,5%.

** Hlutfall þeirra sem voru með minnst 1 aukningu á hemóglóbíni $> 2,0$ g/dl var hærra í ertugliflozin 5 mg og 15 mg hópnum (4,7% og 4,1%) samanborið við lyfleysuhópinn (0,6%).

¶¶ Hlutfall þeirra sem voru með einhver gildi fyrir þvægefni í blóði (BUN) $\geq 50\%$ aukningu og gildi $> \text{ULN}$, var tölulega hærra í ertugliflozin 5 mg hópnum og hærra 15 mg hópnum (7,9% og 9,8%) samanborið við lyfleysuhópinn (5,1%).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert blóðrúmmál

Ertugliflozin veldur aukinni þvægmýndun (osmotic diuresis) sem getur leitt til minnkaðs blóðrúmmáls og aukaverkana tengdu skertu blóðrúmmáli. Í safni samanburðarrannsókna með lyfleysu var tíðni aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (vessaþurrð, sundl við réttstöðu, væg vönkun, yfirlíð, lágþrýstingur og réttstöðuþrýstingsfall) lág ($< 2\%$) og var ekki áberandi frábrugðin á milli hópanna sem

fengu ertugliflozin og lyfleysu. Í greiningum á undirhópum í stærra safni III. stigs rannsókna voru einstaklingar með eGFR <60 ml/mín./1,73 m², einstaklingar ≥65 ára og einstaklingar á þvagræsilyfjum, með hærri tíðni skerts blóðrúmmáls í hópnum sem fengu ertugliflozin borið saman við samanburðarhópinn (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hjá einstaklingum með eGFR <60 ml/mín./1,73 m² var tíðnin 5,1% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 2,6% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 0,5% hjá samanburðarhópnum. Hjá einstaklingum með eGFR 45 til <60 ml/mín./1,73 m² var tíðnin 6,4% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 3,7% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 0% hjá samanburðarhópnum.

Blóðsykursfall

Í safni samanburðarrannsókna með lyfleysu var tíðni staðfests blóðsykursfalls aukin fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg (5,0% og 4,5%) samanborið við lyfleysu (2,9%). Hjá þessu þýði var tíðni alvarlegs blóðsykursfalls 0,4% í hverjum hópi. Þegar ertugliflozin var notað sem einlyfjameðferð var tíðni blóðsykursfalls hjá hópnum sem fengu ertugliflozin 2,6% í báðum hópum og 0,7% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Þegar lyfið var notað til viðbótar við metformin var tíðni blóðsykursfalls 7,2% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 7,8% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 4,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Þegar ertugliflozini var bætt við metformin og borið saman við sulfonýlúrealyf var tíðni blóðsykursfalls hærri fyrir sulfonýlúrealyfíð (27%) borið saman við ertugliflozin (5,6% fyrir ertugliflozin 5 mg og 8,2% fyrir ertugliflozin 15 mg).

Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu insúlín, sulfonýlúrea eða meglitiníð sem bakgrunnsmeðferð, var skráð blóðþrýstingsfall 36% fyrir ertugliflozin 5 mg, 27% fyrir ertugliflozin 15 mg og 36% fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í öllum klínískum rannsóknum var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 3 af 3.409 (0,1%) sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini og 0,0% sjúklinga sem fengu meðferð með samanburðarlyfi (sjá kafla 4.4).

Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gaukulsíunarhraði og aukaverkanir tengdar nýrum

Byrjunarhækkun á meðaltals kreatíníni og lækkun á meðaltals áætluðum gaukulsíunarhraða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini var yfirleitt skammvinn við samfellda meðferð. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi í upphafi voru meðaltalsbreytingar meiri sem ekki náðu upphafsgildi aftur við viku 26; þessar breytingar voru afturkræfar eftir að meðferð var hætt.

Aukaverkanir tengdar nýrum (þ.e. bráður nýrnaskaði, skert nýrnastarfsemi, bráð fornýrabilun) geta komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini, einkum hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi en hjá þeim var tíðni aukaverkana sem tengdar voru nýrum 2,5% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 5 mg, 1,3% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 15 mg og 0,6% með lyfleysu.

Sveppasýkingar í kynfærum:

Í safni þriggja klínískra samanburðarrannsókna með lyfleysu komu sveppasýkingar í kynfærum kvenna (þ.e. hvítsveppasýking í kynfærum, sveppasýking í kynfærum, leggangasýking, skapabólga, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, sveppasýking í sköpum og leggöngum, skapa- og leggangabólga) fram hjá 9,1% kvenna sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 12% kvenna sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 3,0% kvenna sem fengu lyfleysu. Konur sem hættu meðferð vegna sveppasýkinga í kynfærum voru 0,6% sjúklinga á meðferð með ertugliflozini og 0% þeirra sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Í sama safni komu sveppasýkingar í kynfærum karla (t.d. húfubólga, bólga í reðurhúfu og forhúð, sýking í kynfærum, sveppasýking í kynfærum) fram hjá 3,7% karla sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 4,2% karla sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 0,4% karla sem fengu lyfleysu. Sveppasýkingar í kynfærum karla komu oftast fyrir hjá körlum sem ekki voru umskornir. Karlar sem hættu meðferð vegna sveppasýkinga í kynfærum voru 0,2% sjúklinga á meðferð með

ertugliflozini og 0% þeirra sem fengu lyfleysu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþrengslum og stundum var gerður umskurður (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ertugliflozin sýndi engar eiturvekanir hjá heilbrigðum einstaklingum við staka skammta til inntöku allt að 300 mg og endurtekna skammta allt að 100 mg daglega í 2 vikur. Engin hugsanleg bráð einkenni ofskömmtnunar komu í ljós.

Ef til ofskömmtnunar kemur skal grípa til venjulegra stuðningsaðgerða (t.d. fjarlægja efni sem ekki hefur frásogast úr meltingarvegi, viðhafa klínískt eftirlit og hefja stuðningsmeðferð) eins og við á eftir ástandi sjúklingsins. Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt sé að fjarlægja ertugliflozin með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, SGLT2-hemlar (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2), ATC-flokkur: A10BK04.

Verkunarháttur

SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2, samflutningsprótein natríumglúkósa 2) er helsta ferjan sem sér um endurupptöku glúkósa úr gaulksíun aftur í blóðrásina. Ertugliflozin er öflugur, sértækur og afturkræfur SGLT2-hemill. Með hömlun SGLT2 dregur ertugliflozin úr endurupptöku síaðs glúkósa í nýrum og lækkar nýrnaþröskuldinn fyrir glúkósa og eykur þannig útskilnað glúkósa með þvagi.

Lyfhrif

Útskilnaður glúkósa í þvagi og þvagmagn

Skammtaháð aukning á magni glúkósa sem skilst út í þvagi kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2 eftir gjöf staks og endurtekkinna skammta af ertugliflozini. Líkön skammtasvörunar benda til þess að ertugliflozin 5 mg og 15 mg leiði til nær hámarksútskilnaðar á glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, og veiti 87% og 96% af hámarkshömlun, tilgreint í sömu röð.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi ertugliflozins hefur verið rannsakað í 7 fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu eða virku lyfi, sem náðu til 4.863 sjúklinga með sykursýki af tegund 2, þ.á m. ránsókn með 468 sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Dreifing milli kynþátta var 76,8% af hvítum kynþætti, 13,3% af asískum kynþætti, 5,0% af svörtum kynþætti og 4,8% af öðrum kynþáttum. Sjúklingar af spænskum eða rómönskum kynþætti voru 24,2% þýðisins. Meðalaldur sjúklinga var 57,8 ár (bil 21 árs til 87 ára), með 25,8% sjúklinga ≥ 65 ára og 4,5% ≥ 75 ára.

Ertugliflozin hefur verið rannsakað sem einlyfjameðferð og í samsetningu með metformini og/eða dipeptidylpeptidasa 4 (DPP-4) hemli. Ertugliflozin hefur einnig verið rannsakað í samhliðanotkun með núverandi sykursýkismeðferðum, þ.m.t. insúlíni og sulfonýlúrea, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Einlyfjameðferð

Samtals 461 sjúklingur, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með matarræði og hreyfingu, tók þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26-vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi einlyfjameðferðar með ertugliflozini. Þessum sjúklingum, sem ekki fengu bakgrunnsmeðferð gegn blóðsykurshækkun var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag (sjá töflu 2).

Tafla 2: Niðurstöður í viku 26 úr samanburðarrannsókn með lyfleysu á einlyfjameðferð með Steglatro*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	8,2	8,4	8,1
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,8	-1,0	0,2
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Líkamsþyngd (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	94,0	90,6	94,2
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

[†] LS=minnstu ferveik (least squares), meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir meðferð, tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

[‡] p < 0,001 samanborið við lyfleysu.

[§] p < 0,001 samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini

Samtals 621 sjúklingur, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér (≥ 1.500 mg/dag), tók þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26-vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins í samsettri meðferð með metformini. Sjúklingum var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini (sjá töflu 3).

Tafla 3: Niðurstöður í viku 26 úr samanburðarrannsókn með lyfleysu á Steglatro í samsettri meðferð með metformini*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Upphafsgildi (meðaltal)	8,1	8,1	8,2
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Líkamsþyngd (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Upphafsgildi (meðaltal)	84,9	85,3	84,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

- † LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir meðferð, tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð (metformin einlyfjameðferð eða metformin + annað blóðsykurslækkandi lyf), upphafsgildi eGFR (samfellt), staða tíðahvarfa slembiröðunarlag (karlar, konur fyrir tíðahvörf, konur á tíðahvörfum eða < 3 ár eftir tíðahvörf, konur sem eru ≥ 3 ár eftir tíðahvörf) og samspili tíma og meðferðar.
- ‡ p< 0,001 samanborið við lyfleysu.
- § p< 0,001 samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Rannsókn með virkum samanburði á ertugliflozini og glimepiridi sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini

Samtals 1.326 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér, tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með virku lyfi, sem stóð yfir í 52-vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins í samsettri meðferð með metformini. Þessum sjúklingum sem fengu metformin einlyfjameðferð (≥ 1.500 mg/dag) var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða glimepirid, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini. Byrjað var með glimepirid 1 mg/dag og títrað í hámarksskammta 6 eða 8 mg/dag (fór eftir samþykktum hámarksskammti í hverju landi) eða hámarksskammt sem þoldist eða títrað niður til að forðast eða ná stjórn á blóðsykursfalli. Meðaltals dagsskammtur af glimepiridi var 3,0 mg (sjá töflu 4).

Tafla 4: Niðurstöður í viku 52 úr samanburðarrannsókn með virku lyfi sem bar Steglatro saman við glimepirid sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum sem ekki náðu fullnægjandi stjórn með metformini*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Upphafsgildi (meðaltal)	7,8	7,8	7,8
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Munur frá glimepirid (LS meðaltal [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Líkamsþyngd (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Upphafsgildi (meðaltal)	87,9	85,6	86,8
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,0	-3,4	0,9
Munur frá glimepirid (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

† LS=minnstu fervik (least squares), meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir meðferð, tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð (einlyfjameðferð eða meðferð með tveimur lyfjum), upphafsgildi eGFR (samfellt) og samspili tíma og meðferðar. Tími var meðhöndlaður sem flokkunarbreyta.

‡ Ekki lakara (non-inferiority) er skilgreint þegar efrimörkin á tvihliða 95% öryggisbilinu (CI) fyrir meðaltalsmun er minni en 0,3%.

§ p< 0,001 samanborið við glimepirid.

Þáttarrannsókn með ertugliflozini og sitagliptini sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini

Samtals 1.233 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með virku lyfi, sem stóð yfir í 26 vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins 5 mg eða 15 mg í samsettri meðferð með sitagliptini 100 mg samanborið við einstaka lyfjapætti. Sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér (≥ 1.500 mg/dag) var slembiraðað í einn af fimm meðferðarörmum með virku lyfi: ertugliflozin 5 mg eða 15 mg, sitagliptin 100 mg, eða sitagliptin 100 mg ásamt ertugliflozini 5 mg eða 15 mg, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini (sjá töflu 5).

Tafla 5: Niðurstöður í viku 26 úr þáttarannsókn með Steglatro og sitagliptini sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini samanborið við einstaka lyfjapætti*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Steglatro 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Upphafsgildi (meðaltal)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Munur frá Sitagliptin Steglatro 5 mg Steglatro 15 mg (LS meðaltal [†] , 95% CI)				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3) -0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3) -0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Líkamsþyngd (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Upphafsgildi (meðaltal)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Munur frá sitagliptini (LS meðaltal [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

[†] LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir meðferð, tíma, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

[‡] p < 0,001 samanborið við viðmiðunarhóp.

[§] p < 0,001 samanborið við samsvarandi skammt af ertugliflozini eða sitagliptini (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini og sitagliptini

Samtals 463 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér (≥ 1.500 mg/dag) og sitagliptini 100 mg einu sinni á dag, tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26 vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins. Sjúklingum var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini og sitagliptini (sjá töflu 6).

Tafla 6: Niðurstöður í viku 26 úr viðbótarmeðferð með Steglatro ásamt metformini og sitagliptini*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	8,1	8,0	8,0
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Líkamsþyngd (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	87,6	86,6	86,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

- * N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.
- † LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir meðferð, tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð.
- ‡ p<0,001 samanborið við lyfleysu.

Samsett meðferð með ertugliflozini og sitagliptini

Samtals 291 sjúklingur, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með matarræði og hreyfingu, tók þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26 vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins í samsettri meðferð með sitagliptini. Þessum sjúklingum, sem ekki voru á blóðsykurslækkandi meðferð fyrir, var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg eða ertugliflozin 15 mg ásamt sitagliptini (100 mg) eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag (sjá töflu 7).

Tafla 7: Niðurstöður í viku-26 úr rannsókn á samsettri meðferð með ertugliflozini og sitagliptini*

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Upphafsgildi (meðaltal)	8,9	9,0	9,0
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c <7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Líkamspýngd (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Upphafsgildi (meðaltal)	90,8	91,3	95,0
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

- * N felur í sér alla sjúklinga sem fengu a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfi og sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.
- † LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð, byggt á langsníðslíkani þ.á m. atriði eins og meðferð, tími og samspil tíma og meðferðar.
- ‡ p<0,001 samanborið við lyfleysu.
- § p<0,001 samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Miðlungs skert nýrnastarfsemi

Verkun ertugliflozins var einnig metin sérstaklega í sértækri rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (468 sjúklingar með eGFR \geq 30 til <60 ml/mín./1,73m²).

Breytingar á meðaltali minnstu ferveika (95% CI) frá upphafsgildi á HbA1c voru -0,26 (-0,42, -0,11) hjá lyfleysuhópnum, -0,29 (-0,44, -0,14) hjá þeim sem fengu ertugliflozin 5 mg og -0,41 (-0,56, -0,27) hjá þeim sem fengu ertugliflozin 15 mg. Lækkun HbA1c hjá hópnum sem fengu ertugliflozin var ekki marktækt frábrugðin því sem var hjá lyfleysuhópnum. Truflandi þættir komu fram á fyrirfram skilgreindu greininguna á blóðsykursverkun vegna samhliða notkunar blóðsykurslækkandi lyfja sem voru bönnuð. Í síðari greiningu sem sleppti þeim þátttakendum sem höfðu notað bönnuð lyf tengdust ertugliflozin 5 mg og 15 mg lækkunum, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, á HbA1c um -0,14 (-0,36, 0,08) og -0,33 (-0,55, 0,11).

Fastandi plasmaglukósi (FPG)

Í þremur samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi ertugliflozin til tölfræðilega marktækrar lækkunar á FPG. Lækkunin þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu var 1,92 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,44 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í einlyfjameðferð, 1,48 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,12 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í viðbótarmeðferð með metformini og 1,40 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 1,74 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í viðbótarmeðferð með metformini og sitagliptini.

Samsett meðferð með ertugliflozini og sitagliptini leiddi til marktækt meiri lækkunar á FPG samanborið við sitagliptin eða ertugliflozin eitt og sér eða lyfleysu. Samsett meðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg og sitagliptini leiddi til aukinnar lækkunar FPG sem nam 0,46 til 0,65 mmól/l samanborið við ertugliflozin eitt og sér eða 1,02 til 1,28 mmól/l samanborið við sitagliptin eitt og sér. Lækkunin þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu var 2,16 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,56 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í samsettri meðferð með sitagliptini.

Verkun hjá sjúklingum með HbA1c \geq 8% í upphafi

Í rannsókninni á einlyfjameðferð sem gerð var með bakgrunnsmeðferð með matarræði og hreyfingu hjá sjúklingum með upphafs HbA1c frá 7-10,5% náði undirhópur sjúklinga með HbA1c \geq 8% í upphafi lækkun þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu á HbA1c um 1,11% fyrir ertugliflozin 5 mg og 1,52% fyrir ertugliflozin 15 mg.

Í rannsókninni þar sem ertugliflozini var bætt við metformin hjá sjúklingum með upphafsgildi HbA1c frá 7-10,5% náði undirhópur sjúklinga með HbA1c \geq 9% í upphafi lækkun þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu á HbA1c um 1,31% fyrir ertugliflozin 5 mg og 1,43% fyrir ertugliflozin 15 mg.

Í rannsókninni hjá sjúklingum sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á blóðsykri hjá með metformini, með upphafsgildi HbA1c frá 7,5-11,0%, leiddi samsetningin ertugliflozin 5 mg og sitagliptin til 2,35% lækkunar á HbA1c og samsetningin ertugliflozin 15 mg og sitagliptin til 2,66% lækkunar á HbA1c, borið saman við 2,10% fyrir ertugliflozin 5 mg, 1,30% fyrir ertugliflozin 15 mg og 1,82% fyrir sitagliptin eitt og sér, hjá undirhópi sjúklinga með upphafsgildi HbA1c \geq 10%.

Glúkósi eftir máltíð

Í rannsókninni á einlyfjameðferð leiddi ertugliflozin 5 mg og 15 mg til tölfræðilega marktækrar lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð, þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, ertugliflozin 5 mg um 3,83 mmól/l og ertugliflozin 15 mg um 3,74 mmól/l.

Blóðþrýstingur

Í þremur 26-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu lækkaði ertugliflozin slagbilsþrýsting. Fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg var tölfræðilega marktæk lækkun á slagbilsþrýstingi, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, á bilinu 2,9 mmHg til 3,7 mmHg fyrir ertugliflozin 5 mg og 1,7 mmHg til 4,5 mmHg fyrir ertugliflozin 15 mg.

Í 52-vikna rannsókn með virkum samanburði við glimepirid, var lækkun frá upphafsgildi slagbilsþrýstings 2,2 mmHg fyrir ertugliflozin 5 mg og 3,8 mmHg fyrir ertugliflozin 15 mg, en hjá þátttakendum sem fengu meðferð með glimepiridi hækkaði slagbilsþrýstingur frá upphafsgildi um 1,0 mmHg.

Greining undirhópa

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með ertugliflozin sást klínískt mikilvæg lækkun á HbA1c hjá undirhópum skilgreindum eftir aldri, kyni, kynþætti, uppruna, landfræðilegum þáttum, líkamsþyngdarstuðli (BMI) í upphafi, HbA1c í upphafi og hve sykursýki af tegund 2 hafði varað lengi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ertugliflozini hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Almennur inngangur

Lyfjahvörf ertugliflozins eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Meðalgildi AUC var 398 ng·klst./ml og C_{max} 81 ng/ml í plasma við jafnvægi við meðferð með 5 mg ertugliflozini einu sinni á dag og AUC var 1.193 ng·klst./ml og C_{max} 268 ng/ml við meðferð með 15 mg ertugliflozini einu sinni á dag. Jafnvægi er náð eftir 4 til 6 daga við lyfjagjöf einu sinni á

dag með ertugliflozini. Ertugliflozin sýnir ekki tímaháð lyfjahvörf og safnast upp í plasma allt að 10-40% eftir gjöf endurtekinna skammta.

Frásög

Eftir stakan skammt til inntöku af 5 mg eða 15 mg af ertugliflozini kemur hámarksþéttni ertugliflozins í plasma (miðgildi T_{max}) fram 1 klst. eftir skammt við fastandi skilyrði. Plasma C_{max} og AUC fyrir ertugliflozin eykst á skammháðan hátt eftir stakan skammt frá 0,5 mg í 300 mg og eftir endurtekna skammta frá 1 mg til 100 mg. Nýting ertugliflozins við inntöku eftir gjöf 15 mg skammts er u.þ.b. 100%.

Lyfjagjöf ertugliflozins með fituríkri og hitaeningaríkri máltíð minnkar C_{max} fyrir ertugliflozin um 29% og lengir T_{max} um 1 klst. en breytir ekki AUC í samanburði við fastandi skilyrði. Ahrifin sem sjást af fæðu á lyfjahvörf ertugliflozins eru ekki talin klínískt mikilvæg og gefa má ertugliflozin með eða án matar. Í 3. stigs klínískum rannsóknum var ertugliflozin gefið án tillits til máltíða.

Ertugliflozin er hvarfefni ferjanna P-glykópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

Dreifing

Meðaltals dreifingarrúmmál ertugliflozins við jafnvægi eftir lyfjagjöf í bláæð er 86 l. Próteinbinding ertugliflozins í plasma er 93,6% og er óháð þéttni ertugliflozins í plasma. Próteinbinding í plasma breytist ekki á mikilvægan hátt hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Blóð-til-plasmaþéttnihlutfall ertugliflozins er 0,66.

Ertugliflozin er ekki hvarfefni lífrænna anjónaferja (OAT1, OAT3), lífrænna katjónaferja (OCT1, OCT2) eða lífrænna anjónafjölpeptíðaferja (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Umbrot

Umbrot eru aðalúthreinsunarleið ertugliflozins. Aðalumbrotsleið ertugliflozins er O-glúkuroníðtenging fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B7 í tvö glúkuroníð sem eru lyfjafræðilega óvirk við klínískt mikilvæga þéttni. Umbrot ertugliflozins fyrir tilstilli CYP (oxun) eru minniháttar (12%).

Brotthvarf

Meðaltals altæk plasmaúthreinsun eftir 100 mikróg. skammt í bláæð var 11 l/klst. Meðalhelmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eðlilega nýrnastarfsemi var metin 17 klst. byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Eftir inntöku [¹⁴C]-ertugliflozinlausnar hjá heilbrigðum einstaklingum hvarf u.þ.b. 41% af geislavirkni tengdri lyfinu brott í hægðum og 50% í þvagi. Aðeins 1,5% af skammtinum sem var gefinn skildist út sem óbreytt ertugliflozin í þvagi og 34% sem óbreytt ertugliflozin í hægðum, sem er líklega vegna útskilnaðar glúkuroníðumbrotsefna í galli og vatnsrofi á óbreyttu efni í kjölfarið.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í 1. stigs klínískri lyfjafræðilegri rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og væga, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað samkvæmt eGFR) var meðalaukning AUC fyrir ertugliflozin eftir stakan skammt af 15 mg ertugliflozin ≤1,7-föld samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þessi aukning á AUC fyrir ertugliflozin er ekki talin klínískt mikilvæg. Enginn klínískt mikilvægur munur var á C_{max} gildum ertugliflozins á milli hópa með mismunandi nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa á 24-klst. minnkaði með auknum alvarleika skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Próteinbinding ertugliflozins í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Miðlungs skert lifrarstarfsemi (byggt á Child-Pugh flokkun) leiddi ekki til aukinnar útsetningar fyrir ertugliflozini. AUC fyrir ertugliflozin minnkaði um u.þ.b. 13% og C_{max} minnkaði um u.þ.b. 21% samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þessi minnkun á útsetningu fyrir

ertugliflozini er ekki talin klínískt mikilvæg. Engin klínísk reynsla er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi af Child-Pugh flokki C (veruleg). Próteinbinding ertugliflozins í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með ertugliflozini hjá börnum.

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar, kyns og kynþáttar

Byggt á þýðisgreiningum lyfjahvarfa hafa aldur, líkamsþyngd, kyn og kynþáttur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ertugliflozins.

Lyfjamilliverkanir

Mat á ertugliflozini *in vitro*

Í rannsóknum *in vitro* hömlluðu ertugliflozin og ertugliflozin glúkuroníð hvorki né óvirkjuðu CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eða 3A4, og virkjuðu ekki CYP 1A2, 2B6 eða 3A4. Ertugliflozin og ertugliflozin glúkuroníð hömlluðu ekki virkni UGT 1A6, 1A9 eða 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin var veikur hemill UGT 1A1 og 1A4 *in vitro* við hærri þéttni, sem ekki er klínískt mikilvæg. Ertugliflozin glúkuroníð hafði engin áhrif á þessi ísóform. Í heildina er ólíklegt að ertugliflozin hafi áhrif á lyfjahvörf samhliða gefinna lyfja sem hverfa brott fyrir tilstilli þessara ensíma.

Ertugliflozin eða ertugliflozin glúkuroníð hamlar ekki á mikilvægan hátt ferjunum P-gp, OCT2, OAT1 eða OAT3 eða fjölpeptíðaferjunum OATP1B1 og OATP1B3 við klínískt mikilvæga þéttni *in vitro*. Heilt á litið er ólíklegt að ertugliflozin hafi áhrif á lyfjahvörf samhliða gefinna lyfja sem eru hvarfefni þessara ferja.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, bráðum eiturverkunum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Almennar eiturverkanir

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku voru gerðar á músum í allt að 13 vikur, rottum í allt að 26 vikur og hundum í allt að 39 vikur. Einkenni eiturverkana sáust yfirleitt við útsetningu sem var meiri eða jöfn 77 faldri útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum (AUC) við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (maximum recommended human dose, MRHD), 15 mg/dag. Flestar eiturverkanir voru í samræmi við lyfjafræðileg áhrif tengdum tapi á glúkósa með þvagi og voru m.a. tap líkamsþyngdar og líkamsfítu, aukin fæðuneysla, niðurgangur, vökvaskortur, minnkaður glúkósi í sermi og aukning á öðrum sermispáttum sem endurspeglar aukið umbrot próteina, nýmyndun glúkósa og ójafnvægi blóðsalta og breytingar á þvagi eins og ofsamiga, sykurmiga og kalsíummiga. Smásæjar breytingar sem tengjast sykurmigu og/eða kalsíummigu og sáust aðeins hjá nagdýrum voru m.a. útvíkkun nýrnarpípla, ofvöxtur hnoðrabeltis (zona glomerulosa) í nýrnahettum (rottur) og stækkað bjálkabein (rottur). Að undanskildum uppköstum komu engar óhagstæðar eiturverkanir fram hjá hundum við 379 falda útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum (AUC) við MRHD 15 mg/dag.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum var ertugliflozin gefið um munn með magaslöngu í skömmtunum 5, 15 og 40 mg/kg/dag. Engin æxlismyndun tengd ertugliflozini kom í ljós við skammta allt að 40 mg/kg/dag (u.þ.b. 41 föld útsetning óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag byggt á AUC). Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum var ertugliflozin gefið um munn með magaslöngu í skömmtunum 1,5; 5 og 15 mg/kg/dag. Niðurstöður varðandi æxlismyndun tengdri ertugliflozini var m.a. aukin tíðni góðkynja krómfiklaæxla í nýrnahettumerg hjá karlkyns rottum við 15 mg/kg/dag. Þessar niðurstöður voru taldar vera vegna vanfrásogs kolvetna sem leiðir til breytts samvægis kalsíums og var ekki talið skipta máli varðandi áhættu hjá mönnum. NOEL-gildi (no-observed-effect level/mörk þessa að engin verkun sést) fyrir

æxlismyndun var 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 16 föld útsetning óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag).

Stökkbreytandi áhrif

Ertugliflozin hafði hvorki stökkbreytandi áhrif né olli litningaskemmdum með eða án virkjunar umbrota í víxlaðri stökkbreytingu örvera, *in vitro* litningarannsóknunum (eítillfrumur manna) og *in vivo* smákjarnaprófun í rottum.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis hjá rottum var karlkyns og kvenkyns rottum gefið ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Engin áhrif sást á frjósemi við 250 mg/kg/dag (við 386 falda útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag byggt á samanburði AUC). Ertugliflozin hafði ekki aukaverkanir á þroskaniðurstöður hjá rottum við útsetningu móður sem var 239 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag byggt á AUC og hjá kaninum við útsetningu móður sem var 1.069 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag, byggt á AUC. Við eitrunarskammt fyrir móður hjá rottum (250 mg/kg/dag) sást minni lífvænleiki hjá fósturum og hærri tíðni vanskapana líffæra við útsetningu móður sem var 510 faldur hámarks klínískur skammtur 15 mg/dag.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got sást minni vöxtur og þroski eftir got hjá rottum sem fengu ertugliflozin frá 6. degi þungunar til 21. dags mjólkurgjafar við ≥ 100 mg/kg/dag (metið 239 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag, byggt á AUC). Kynþroski var seinkaður hjá báðum kynjum við 250 mg/kg/dag (metið 620 faldur MRHD við 15 mg/dag, byggt á AUC).

Þegar ertugliflozin var gefið rottuungum frá 21. degi eftir got að degi 90 eftir got, sem er tímabil þroskunar nýrna sem samsvarar síðari hluta annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hjá mönnum, sást aukin þyngd nýrna, útvíkkun nýrnaskjóðu og nýrnapipla og steinefnaútfelling í nýrnapiplum við útsetningu 13 falds hámarks klínísku skammts 15 mg/dag byggt á AUC. Áhrif á bein (styttri lærleggur, stækkað bjálkabein í lærlegg) sem og seinkun kynþroska sást við útsetningu 817 faldan MRHD við 15 mg/dag byggt á AUC. Áhrifin á nýru og bein gengu ekki að fullu til baka eftir 1-mánaðar batatímabil.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)

Laktósaeinhýdrat

Natríum sterkju glýkólat (tegund A)

Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Hyprómellósi 2910/6 (E464)

Laktósaeinhýdrat

Makrogol 3350 (E1521)

Triacetin (E1518)

Títantvíoxíð (E171)

Járnóxíð rautt (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyriræli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/PVC/PA/Ál þynnur.

Pakkningar með 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum.

Pakkningar með 30x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyriræli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STEGLATRO 5 mg

1. HEITI LYFS

Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1267/001 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/002 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/003 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/004 (30x1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1267/005 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/006 (90 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/013 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Steglatro 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR STEGLATRO 5 mg**

1. HEITI LYFS

Steglatro 5 mg töflur
ertugliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STEGLATRO 15 mg

1. HEITI LYFS

Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1267/007 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/008 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/009 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/010 (30x1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1267/011 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/012 (90 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1267/014 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Steglatro 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR STEGLATRO 15 mg**

1. HEITI LYFS

Steglatro 15 mg töflur
ertugliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur
Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Steglatro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Steglatro
3. Hvernig nota á Steglatro
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Steglatro
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Steglatro og við hverju það er notað

Upplýsingar um Steglatro

Steglatro inniheldur virka efnið ertugliflozin.

Steglatro tilheyrir flokki lyfja sem kallast SGLT2-hemlar (samflutningsprótein natríumglúkósa 2 hemlar).

Við hverju er Steglatro notað

- Steglatro lækkar blóðsykursgildi hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með sykursýki af tegund 2.
- Steglatro má nota eitt og sér eða með nokkrum öðrum lyfjum sem lækka blóðsykurinn.
- Þú þarft áfram að fylgja áætlun þinni um matarræði og hreyfingu á meðan þú tekur Steglatro.

Hvernig verkar Steglatro

Ertugliflozin verkar með því að hamla SGLT2 próteini í nýrum. Þetta veldur því að blóðsykur skilst út með þvagi.

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Við sykursýki af tegund 2 framleiðir líkaminn ekki nægilegt insúlín eða það insúlín sem líkaminn myndar virkar ekki sem skyldi. Líkaminn getur einnig framleitt of mikinn sykur. Þegar þetta gerist hleðst sykur (glúkósi) upp í blóðinu. Þetta getur leitt til alvarlegra heilsufarsvandamála á borð við hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðstreymis.

2. Áður en byrjað er að nota Steglatro

Ekki má nota Steglatro:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ertugliflozini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Steglatro er notað og meðan á meðferð stendur ef þú:

- ert með nýrnakvilla.
- ert með eða hefur verið með sveppasýkingu í leggöngum eða getnaðarlim.
- hefur einhvern tíma verið með alvarlegan hjartasjúkdóm eða ef þú hefur fengið slag.
- ert með sykursýki af tegund 1. Ekki á að nota Steglatro við þeim sjúkdómi.
- notar önnur lyf við sykursýki; líklegra er að blóðsykurinn hjá þér verði lágur með ákveðnum lyfjum.
- gætir verið í hættu á vökvaskorti (t.d. ef þú tekur lyf sem auka framleiðslu þvags [þvagræsilyf] eða lækka blóðþrýsting eða ef þú ert eldri en 65 ára). Þú skalt spyrja um aðferðir til að fyrirbyggja vökvaskort.
- finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum, magaverk, miklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrætti, sætu bragði eða málmbragði í munni eða einkennilegri lykt af þvagi eða svita skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um „ketónblóðsýringu af völdum sykursýki“ sem er kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns „ketóna“ í þvagini eða blóðinu, sem sést í rannsóknum. Hætta á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki getur verið meiri við langa föstu, mikla áfengisneyslu, vökvaskort, skyndilega minnkun insúlínsskammts eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- hefur gengist undir aflimun neðri útlíms.

Mikilvægt er að skoða fæturna reglulega og fylgja öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsmanna um fótaumhirðu og fullnægjandi vökvainntöku. Þú skalt tafarlaust hafa samband við lækinn ef þú tekur eftir sárum eða blettum eða ef þú finnur fyrir eymslum eða verkjum í fótum. Nokkrar rannsóknir benda til að notkun ertugliflozins geti stuðlað að fjölgun tilfella aflimunar neðri útlíms (aðallega táar).

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Þegar þetta lyf er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem auka losun insúlíns frá brisinu getur blóðsykur orðið of lágur (blóðsykursfall). Verið getur að lækirinn minnki skammtinn af insúlíninu eða öðrum lyfjum.

Ef þú hefur frekari spurningar um notkun þessa lyfs skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Sykur í þvagi

Vegna verkunarháttar lyfsins mælist sykur (glúkósi) í þvagini á meðan þú notar lyfið.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára skulu ekki taka þetta lyf. Ekki er vitað hvort lyfið er öruggt og virkt við notkun fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Steglatro

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því:

- ef þú tekur lyf sem auka framleiðslu þvags (þvagræsilyf).
- ef þú ert að taka önnur lyf sem minnka sykur í blóðinu eins og insúlín eða lyf sem auka losun insúlíns frá brisinu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu segja læknum frá því.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Steglatro geti haft skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Ef þú ert þunguð skaltu ræða við læknum um bestu aðferðina við að stjórna blóðsykrinum á meðgöngu. Ekki má nota Steglatro á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort Steglatro berst í brjóstamjólki. Þú skalt ræða við læknum um bestu aðferðina við að næra barnið ef þú notar Steglatro. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Steglatro.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með insúlíni eða lyfjum sem auka losun insúlíns frá brisinu getur valdið of lágu blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur haft í för með sér einkenni á borð við skjálfta, aukna svitamyndun og breytingu á sjón og getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar eða tæki ef þú finnur fyrir sundli við notkun Steglatro.

Steglatro inniheldur laktósa

Steglatro inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest á að hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Steglatro

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

- Upphafsskammtur Steglatro er ein 5 mg tafla á sólarhring. Lækurinn ákveður hvort skammturinn verði aukinn í 15 mg.
- Lækurinn ávísar réttum skammti fyrir þig. Ekki má breyta skammtinum nema lækurinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Notkun lyfsins

- Gleyptu töfluna; ef þú átt erfitt með að kyngja, má brjóta eða mylja töfluna.
- Taktu eina töflu á hverjum morgni. Reyndu að taka hana alltaf á sama tíma dagsins; það hjálpar þér að muna eftir því að taka hana.
- Taka má töfluna með eða án matar.
- Þú þarft áfram að fylgja áætlun þinni um matarræði og hreyfingu á meðan þú tekur Steglatro.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Steglatro en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Steglatro

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hinsvegar ef komið er nálægt næsta skammti skaltu sleppa gleymda skammtinum og fara aftur eftir venjulegri áætlun.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvo skammta sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Steglatro

Ekki hætta notkun þessa lyfs án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Blóðsykurinn getur hækkað ef þú hættir að nota lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“):

- aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt bragð eða málmbragð í munni eða einkennileg lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Steglatro tímabundið eða varanlega.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Alvarleg mjúkvessýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ varðandi einkenni).

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum aukaverkunum hér á undan skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir:

Vökvaskortur (of mikið tap vatns úr líkamanum; algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

Einkenni vökvaskorts geta verið:

- munnþurrkur
- vægt sundl, svimi eða slappleiki, sérstaklega þegar staðið er upp
- yfirlið

Líklegra er að þú verðir fyrir vökvaskorti ef þú:

- ert með nýrnakvilla
- tekur lyf sem auka framleiðslu þvags (þvagræsilyf) eða lækka blóðþrýsting
- ert 65 ára eða eldri

Lágur blóðsykur (blóðsykursfall; algengt)

Læknirinn segir þér hvernig ber að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig á að bregðast við ef þú færð einhver einkennanna sem talin eru upp hér á eftir. Læknirinn gæti minnkað skammt insúlínsins eða annarra sykursýkislyfja.

Einkenni lágs blóðsykurs geta verið:

- höfuðverkur
- svefnhöfgi
- þirringur
- svengd
- sundl
- ringlun
- aukin svitamyndun
- taugaóstyrkur
- þróttleysi
- hraður hjartsláttur

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum aukaverkunum hér á undan skaltu hafa samband við lækninn eins fljótt og hægt er.

Aðrar aukaverkanir við töku Steglatro:

Mjög algengar

- hvítsveppasýking í leggöngum (þruska)

Algengar

- hvítsveppasýking í getnaðarlim
- breytingar á þvaglátum, þ.m.t. mikil þörf fyrir tíðari þvaglát, í meira magni eða að nóttu
- þorsti
- kláði í leggöngum
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni þvagefnis í blóði
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni heildarkólesteróls og slæma kólesterólsins (kallað LDL - fitute Gund í blóði)
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni rauðra blóðkorna í blóði (kölluð hemóglóbín)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar tengdar nýrnastarfsemi (eins og „kreatínín“)
- sársauki við þvaglát

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Steglatro

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðir eru skemmdar eða virðist hafa verið átt við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Steglatro inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ertugliflozin.
 - Hver Steglatro 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra).
 - Hver Steglatro 15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460), laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2), natríum sterkju glýkólat (tegund A), magnesíumsterat (E470b).
 - Filmuhúð: hyprómellósi 2910/6 (E464), laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2), macrogol 3350 (E1521), tríacetin (E1518), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Steglatro og pakkingastærðir

- Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar, 6,4 x 6,6 mm, þríhyrningslaga, með „701“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.
- Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru rauðar, 9,0 x 9,4 mm, þríhyrningslaga, með „702“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

Steglatro er fáanlegt í Ál/PVC/PA/Ál þynnum. Pakkingastærðirnar eru 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmuhúðaðar töflur í órifgötuðum þynnum og 30x1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.