

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur  
Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglyutamic súru sem jafngildir 5 mg af ertugliflozini.

*Hjálparefni með þekkta verkun*

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

### Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglyutamic súru sem jafngildir 15 mg af ertugliflozini.

*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 til meðferðar hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á, sem viðbót við matarræði og hreyfingu:

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

Varðandi rannsóknarniðurstöður með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórnun, hjarta- og æðasjúkdóma og rannsóknarþýðið, 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).

### Gleymdur skammtur

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 45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun minni en 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með eGFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, skal hefja Steglatro meðferð með 5 mg skammti og auka í 15 mg eftir þörfum til að ná stjórn á blóðsykri.

Þar sem verkun ertuglifozins við stjórnun blóðsykurs er skert hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi og líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi skal íhuga að bæta við annarri blóðsykurslækkandi meðferð, ef þörf er á frekari stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Hætta skal meðferð með Steglatro þegar eGFR er stöðugt minni en 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun er stöðugt minni en 30 ml/mín.

Steglatro skal ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, með lokastig nýrnasjúkdóms eða sem eru í skilun, þar sem engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi sem styðja verkun 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*

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).

#### *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 hjálparefnum 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. Það getur aukið hættuna á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá þessum sjúklingum.

#### 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 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun er minni en 60 ml/mín.), hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  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 náið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. læknisskoðun, 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 leiðrétta vökvatap.

#### Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, þ.a.m. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með SGLT2-hemlum (sodium glucose co-transporter-2), þ.m.t. 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, kvíðverkur, 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 leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með ertugliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings 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 vessaþurrðar, 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 orsakabáttur 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 útlima

Í langtímarannsókn á áhrifum á hjarta og æðar, VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), sem gerð var hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar, var tilkynnt um aflimun neðri útlima (oftast tólar) sem ekki var af völdum áverka hjá 2% (0,57 einstaklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár) fyrir ertugliflozin 5 mg, 2,1% (0,60 einstaklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár) fyrir ertugliflozin 15 mg og 1,6% (0,47 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár) fyrir lyfleysuhópa. Tíðni aflimunar neðri útlima var 0,75 tilvik á hver 100 sjúklingaár fyrir ertugliflozin 5 mg og 0,96 tilvik á hver 100 sjúklingaár fyrir ertugliflozin 15 mg, samanborið við 0,74 tilvik á hver 100 sjúklingaár fyrir lyfleysu. Í klínískum langtímarannsóknum á sykursýki af tegund 2 með SGLT2-hemlum hefur sést fjölgun tilfella aflimunar neðri útlima (oftast tólar). Ekki er vitað hvort þessi verkun er tengd öllum lyfjaflokknum. Mikilvægt er að ráðleggja sjúklingum með sykursýki varðandi reglulega fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

#### Skert nýrnastarfsemi

Verkun ertugliflozins við stjórnun blóðsykurs er háð nýrnastarfsemi og verkun á blóðsykur 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 45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða ef kreatínínúthreinsun er minni en 45 ml/mín. Hætta skal meðferð með Steglatro ef eGRF er stöðugt minni en 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða ef kreatínínúthreinsun er stöðugt minni en 30 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 m<sup>2</sup> 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 (sjá kafla 4.8). 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 og skertri nýrnastarfsemi. Sjúklingar 65 ára og eldri sem fengu meðferð með ertugliflozini voru með hærri tíðni aukaverkana tengdum skerðingu blóðrúmmáls samanborið við yngri sjúklinga. Í VERTIS CV, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta og æðar, var öryggi og verkun svipað hjá sjúklingum 65 ára og eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Hjartabilun

Engin reynsla er úr klínískum rannsóknum á ertugliflozini í NYHA (New York Heart Association) flokki 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

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

## Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **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 lyfjahvörf

##### *Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf 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 lyfjahvörf ertugliflozins verði ekki fyrir áhrifum af sitagliptini, metformini, glimepiridi eða simvastatini.

Gjöf endurtekinna skammta af rifampicini (uridine 5'-difosfo-glucuronosyltransferasi [UGT]- og cytókrom 450 [CYP]-virkir) minnkaði flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferli (AUC) fyrir ertugliflozin um 39% og hámarksþéttu í plasma ( $C_{max}$ ) 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 hámarksþéttu ( $C_{max}$ ) um 19% og aukningar á AUC fyrir simvastatinsýru um 30% og hámarksþéttu ( $C_{max}$ ) um 16%. Verkunarháttur þessarar lítilsháttar aukningar á simvastatini og simvastatinsýru er ekki þekktur og er ekki fyrir tilstilli hömlunar pólýpeptíða sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir (organic anion transporting polypeptide; 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 dýraránnsóknunum getur ertugliflozin haft áhrif á myndun nýrna og þroska (sjá kafla 5.3). Því skal ekki nota Steglatro á meðgöngu.

## Brjóstagjöf

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 brjóstagjafar 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

Öryggi og þolanleiki ertugliflozins var metið í 7 samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða virku lyfi hjá alls 3.409 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg. Að auki var öryggi og þolanleiki ertugliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar metið í VERTIS CV (sjá kafla 5.1) hjá alls 5.493 sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg og var meðaltímalengd útsetningar 2,9 ár.

*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 þvagfærasýking, sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna. Alvarleg ketónblóðsýring af völdum sykursýki kom mjög sjaldan fyrir (sjá kafla 4.4).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki, innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir alvarleika. 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 fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða virku lyfi og eftir markaðssetningu**

| Líffæraflokkur<br>Tíðni                                  | Aukaverkun                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>            |                                                                                                                              |
| Mjög algengar                                            | Þvagfærasýkingar <sup>†</sup><br>Sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna <sup>*,†</sup> |
| Algengar                                                 | Húfubólga og aðrar sveppasýkingar í kynfærum karla <sup>*,†</sup>                                                            |
| Tíðni ekki þekkt                                         | Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) <sup>*,a</sup>                                                              |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                              |                                                                                                                              |
| Algengar                                                 | Blóðsykursfall <sup>*,†</sup>                                                                                                |
| Mjög sjaldgæfar                                          | Ketónblóðsýring af völdum sykursýki <sup>*,†</sup>                                                                           |
| <b>Æðar</b>                                              |                                                                                                                              |
| Algengar                                                 | Skert blóðrúmmál <sup>*,†</sup>                                                                                              |
| <b>Húð og undirhúð</b>                                   |                                                                                                                              |
| Tíðni ekki þekkt                                         | Útbrot <sup>a</sup>                                                                                                          |
| <b>Nýru og þvagfæri</b>                                  |                                                                                                                              |
| Algengar                                                 | Aukin þvaglát <sup>‡</sup>                                                                                                   |
| Sjaldgæfar                                               | Þvaglátstregða, hækkun kreatíníns í blóði/minnkaður gauksútarhraði <sup>†</sup>                                              |
| <b>Æxlunarfæri og brjóst</b>                             |                                                                                                                              |
| Algengar                                                 | Kláði í sköpum og leggöngum                                                                                                  |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> |                                                                                                                              |
| Algengar                                                 | Þorsti <sup>§</sup>                                                                                                          |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>                              |                                                                                                                              |
| Algengar                                                 | Breyting á blóðfitum í sermi <sup>¶</sup> , aukið hemóglóbín <sup>**</sup> , aukið þvagefni í blóði <sup>¶¶</sup> ,          |

\* Sjá kafla 4.4.

† Sjá frekari upplýsingar í undirköflum hér á eftir.

‡ Felur í sér: óeðlilega tíð þvaglát, bráð þvaglát, ofsamigu, aukna framleiðslu þvags og næturmigu.

§ 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 (low-density lipoprotein (LDL)) 5,8% og 8,4% samanborið við 3,2%; fyrir heildarkólesteról 2,8% og 5,7% samanborið við 1,1%; en fyrir HDL-kólesteról (high-density lipoprotein (HDL)) 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 hærri í ertugliflozin 5 mg og 15 mg hópnum (4,7% og 4,1%) samanborið við lyfleysuhópin (0,6%).

¶¶ Hlutfall þeirra sem voru með einhver gildi fyrir þvagefni í blóði (blood urea nitrogen (BUN)) ≥ 50% aukningu og gildi > eðlileg efri mörk (upper limit of normal (ULN)), var tölulega hærri í ertugliflozin 5 mg hópnum og hærri 15 mg hópnum (7,9% og 9,8%) samanborið við lyfleysuhópin (5,1%).

<sup>a</sup> Aukaverkanir sem greint var frá eftir markaðssetningu.

## Lýsing á völdum aukaverknum

### *Skert blóðrúmmál*

Ertugliflozin veldur aukinni þvagmyndun (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, yfirlið, 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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% 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 sulfonýlúrealyfið (27%) borið saman við ertugliflozin (5,6% fyrir ertugliflozin 5 mg og 8,2% fyrir ertugliflozin 15 mg).

Þegar ertugliflozini var bætt við insúlín með eða án metformíns í VERTIS CV undirrannsóknunum var tíðni staðfests blóðsykursfalls 39,4% fyrir ertugliflozin 5 mg, 38,9% fyrir ertugliflozin 15 mg og 37,5% fyrir lyfleysu. Þegar ertugliflozini var bætt við sulfonýlúrealyf var tíðni blóðsykursfalls 7,3% fyrir ertugliflozin 5 mg, 9,3% fyrir ertugliflozin 15 mg og 4,2% fyrir lyfleysu. Þegar ertugliflozini var bætt við metformin og sulfonýlúrealyf var tíðni blóðsykursfalls 20% fyrir ertugliflozin 5 mg, 26,5% fyrir ertugliflozin 15 mg og 14,5% fyrir lyfleysu.

Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu insúlín, sulfonýlúrea eða meglitinid 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 VERTIS CV var greint frá ketónblóðsýringu hjá 19 (0,3%) sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini og hjá 2 (0,1%) sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í sjö öðrum III. stigs klínískum rannsóknum í ertugliflozin þróunaráætluninni var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 3 (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 gauksúlúnarhraði og aukaverkanir tengdar nýrum*

Byrjunarhækkun á meðaltals kreatíníni og lækkun á meðaltals eGFR 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.

Í VERTIS CV var meðferð með ertugliflozini tengd við lækkun á meðaltals eGFR í upphafi (í viku 6; -2,7 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> í ertugliflozin 5 mg hópnum, -3,8 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> í ertugliflozin 15 mg hópnum og -0,4 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> í lyfleysuhópnum) og náði í kjölfarið upphafsgildi að nýju. Langtíma

áframhaldandi meðferð með ertugliflozini var tengd við hægari lækkun á eGFR samanborið við lyfleysu (fram að viku 260).

Í VERTIS CV var tíðni aukaverkana tengdum nýrum (þ.e. bráður nýrnaskaði, skert nýrnastarfsemi, bráð fornýrabílun) hjá heildarþýðinu, 4,2% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 5 mg, 4,3% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 15 mg og 4,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem voru með eGFR frá 30 til minna en 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> var tíðni þessara aukaverkana 9,7% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 5 mg, 10% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 15 mg og 10,2% hjá sjúklingum sem fengu 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% 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).

#### *Þvagfærasýkingar*

Í VERTIS CV komu þvagfærasýkingar fram hjá 12,2% sjúklinga sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 12% sjúklinga sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 10,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tíðni alvarlegra þvagfærasýkinga var 0,9% fyrir ertugliflozin 5 mg, 0,4% fyrir ertugliflozin 15 mg og 0,8% fyrir lyfleysu.

Í sjö öðrum III. stigs klínískum rannsóknum í ertugliflozin þróunaráætluninni var tíðni þvagfærasýkinga 4% fyrir ertugliflozin 5 mg, 4,1% fyrir ertugliflozin 15 mg og 3,9% fyrir lyfleysu. Flest þessara tilvika voru væg eða miðlungs mikil og ekki var greint frá alvarlegu tilviki.

#### 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 eiturveirverkanir 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 gækulsíun 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 endurtekinn skammta af ertugliflozini. Líkðn 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

Bæting á blóðsykursstjórnun og lækkun tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af völdum þeirra eru hvoru tveggja nauðsynlegir þættir meðferðar við sykursýki af tegund 2.

Ertugliflozin hefur verið rannsakað sem einlyfjameðferð og í samsetningu með metformini, sitagliptini, sulfonýlúrea, insúlíni (með eða án metformins), metformini ásamt sitagliptini, metformini ásamt sulfonýlúrea og borið saman við sulfonýlúrea (glimepirid). Ertugliflozin hefur einnig verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Verkun á blóðsykur og öryggi ertugliflozins hefur verið rannsakað í 7 fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu eða virku lyfi, sem náðu til 4.863 sjúklinga með sykursýki af tegund 2, þ.á.m. rannsókn 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  $\geq 65$  ára og 4,5%  $\geq 75$  ára.

Að auki var gerð rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar (VERTIS CV). Í VERTIS CV tóku þátt 8.246 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar, þ.m.t. 1.776 sjúklingar með miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Undirrannsóknir voru einnig hluti af VERTIS CV þar sem verkun á blóðsykur og öryggi ertugliflozins var metið þegar því var bætt við aðrar meðferðir til blóðsykursstjórnunar.

#### Blóðsykursstjórnun

##### *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 ertugliflozin\***

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

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

<sup>†</sup> LS=minnstu fervik (least squares), meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

<sup>‡</sup> p < 0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>§</sup> 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 ( $\geq 1.500$  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 ertugliflozini í samsettri meðferð með metformini\***

|                                                        | <b>Ertugliflozin 5 mg</b>      | <b>Ertugliflozin 15 mg</b>     | <b>Lyfleysa</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>HbA1c (%)</b>                                       | <b>N = 207</b>                 | <b>N = 205</b>                 | <b>N = 209</b>  |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 8,1                            | 8,1                            | 8,2             |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -0,7                           | -0,9                           | -0,0            |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5) | -0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7) |                 |
| <b>Sjúklingar [N (%)] með HbA1c &lt; 7%</b>            | 73 (35,3) <sup>§</sup>         | 82 (40,0) <sup>§</sup>         | 33 (15,8)       |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                | <b>N = 207</b>                 | <b>N = 205</b>                 | <b>N = 209</b>  |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 84,9                           | 85,3                           | 84,5            |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -3,0                           | -2,9                           | -1,3            |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -1,7 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,1) | -1,6 <sup>‡</sup> (-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 tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR, staða tíðahvarfa slembiröðunarlag og samspili tíma og meðferðar.
- ‡  $p \leq 0,001$  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 ( $\geq 1.500$  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 ertugliflozin saman við glimepirid sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum sem ekki náðu fullnægjandi stjórn með metformini\***

|                                                          | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b> | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Glimepirid</b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>HbA1c (%)</b>                                         | <b>N = 448</b>                | <b>N = 440</b>                 | <b>N = 437</b>    |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                  | 7,8                           | 7,8                            | 7,8               |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )    | -0,6                          | -0,6                           | -0,7              |
| Munur frá glimepirid (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | 0,2 (0,1; 0,3)                | 0,1 <sup>‡</sup> (-0,0; 0,2)   |                   |
| <b>Sjúklingar [N (%)] með HbA1c &lt; 7%</b>              | 154 (34,4)                    | 167 (38,0)                     | 190 (43,5)        |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                  | <b>N = 448</b>                | <b>N = 440</b>                 | <b>N = 437</b>    |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                  | 87,9                          | 85,6                           | 86,8              |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )    | -3,0                          | -3,4                           | 0,9               |
| Munur frá glimepirid (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -3,9 (-4,4; -3,4)             | -4,3 <sup>§</sup> (-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 tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

‡ Ekki lakara (non-inferiority) er skilgreint þegar efrimörkin á tvíhliða 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 ( $\geq 1.500$  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 ertugliflozini og sitagliptini sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini samanborið við einstaka lyfjapætti\***

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

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

<sup>†</sup> LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

<sup>‡</sup> p< 0,001 samanborið við viðmiðunarhóp.

<sup>§</sup> p< 0,001 samanborið við samsvarandi skammt af ertugliflozini eða sitagliptini (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfraðilegu 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 ( $\geq 1.500$  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 ertugliflozini ásamt metformini og sitagliptini\***

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

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

<sup>†</sup> LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, fyrir blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

<sup>‡</sup> p< 0,001 samanborið við lyfleysu.

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

*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\***

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

<sup>†</sup> LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma og samspili tíma og meðferðar.

‡ p<0,001 samanborið við lyfleysu.

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

*Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með insúlíni (með eða án metformins)*

Í 18 vikna slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem var undirannsókn VERTIS CV á blóðsykri, var alls 1.065 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar ásamt ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (hemóglóbín A1c [HbA1c] á bilinu 7% til 10,5%) á grunnmeðferð með insúlíni  $\geq 20$  einingar/sólarhring (59% sjúklinga voru einnig á metformini  $\geq 1.500$  mg/sólarhring) slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (sjá töflu 8).

**Tafla 8: Niðurstöður í viku 18 úr rannsókn á viðbótarmeðferð með ertugliflozini ásamt insúlíni (með eða án metformins) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2\***

|                                                        | Ertugliflozin<br>5 mg          | Ertugliflozin<br>15 mg         | Lyfleysa       |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>HbA1c (%)</b>                                       | <b>N = 348</b>                 | <b>N = 370</b>                 | <b>N = 347</b> |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 8,4                            | 8,4                            | 8,4            |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -0,8                           | -0,8                           | -0,2           |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -0,6 <sup>‡</sup> (-0,7; -0,4) | -0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5) |                |
| <b>Sjúklingar [N (%)] með HbA1c &lt;7%</b>             | 72 (20,7) <sup>§</sup>         | 78 (21,1) <sup>§</sup>         | 37 (10,7)      |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                | <b>N = 348</b>                 | <b>N = 370</b>                 | <b>N = 347</b> |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 93,8                           | 92,1                           | 93,3           |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -1,9                           | -2,1                           | -0,2           |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -1,6 <sup>‡</sup> (-2,1; -1,1) | -1,9 <sup>‡</sup> (-2,4; -1,4) |                |

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

<sup>†</sup> LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir tíma, gerð insúlíns, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

<sup>‡</sup> p< 0,001 samanborið við lyfleysu.

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

*Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini og sulfonýlúrealyfi*

Í 18 vikna slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem var undirannsókn VERTIS CV á blóðsykri, var alls 330 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar ásamt ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c á bilinu 7% til 10,5%), á grunnmeðferð með metformini  $\geq 1.500$  mg/sólarhring og sulfonýlúrealyfi, slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (sjá töflu 9).

**Tafla 9: Niðurstöður í viku 18 úr rannsókn á viðbótarmeðferð með ertugliflozini ásamt metformini og sulfonýlúrealyfi hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2\***

|                                                        | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Lyfleysa</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>HbA1c (%)</b>                                       | <b>N = 100</b>                 | <b>N = 113</b>                 | <b>N = 117</b>  |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 8,4                            | 8,3                            | 8,3             |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -0,9                           | -1,0                           | -0,2            |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,4) | -0,8 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5) |                 |
| <b>Sjúklingar [N (%)] með HbA1c &lt;7%</b>             | 37 (37,0) <sup>§</sup>         | 37 (32,7) <sup>§</sup>         | 15 (12,8)       |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                | <b>N = 100</b>                 | <b>N = 113</b>                 | <b>N = 117</b>  |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 92,1                           | 92,9                           | 90,5            |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -2,0                           | -2,4                           | -0,5            |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -1,6 <sup>‡</sup> (-2,3; -0,8) | -1,9 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,2) |                 |

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

<sup>†</sup> LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

<sup>‡</sup> p< 0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>§</sup> 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*

##### 26 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu

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./1,73m<sup>2</sup>).

Breytingar á meðaltali minnstu fervika (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).

##### 18 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu

Í VERTIS CV rannsókninni voru 1.776 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR  $\geq$  30 til <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Þar á meðal voru 1.319 sjúklingar með eGFR  $\geq$  45 til <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, þ.m.t. 879 sjúklingar sem útsettir voru fyrir ertugliflozini (sjá töflu 10) og 457 sjúklingar voru með eGFR  $\geq$  30 til <45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, þ.m.t. 299 sjúklingar sem útsettir voru fyrir ertugliflozini.

**Tafla 10: Niðurstöður í viku 18 fyrir ertugliflozin hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hjarta- og æðasjúkdóm með upphafsgildi eGFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>\***

|                                                        | <b>Ertugliflozin<br/>5 mg</b>  | <b>Ertugliflozin<br/>15 mg</b> | <b>Lyfleysa</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>HbA1c (%)</b>                                       | <b>N = 465</b>                 | <b>N = 413</b>                 | <b>N = 439</b>  |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 8,2                            | 8,2                            | 8,2             |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -0,5                           | -0,6                           | -0,3            |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -0,3 <sup>‡</sup> (-0,4; -0,1) | -0,3 <sup>‡</sup> (-0,4; -0,2) |                 |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                | <b>N = 465</b>                 | <b>N = 413</b>                 | <b>N = 439</b>  |
| Upphafsgildi (meðaltal)                                | 92,1                           | 92,5                           | 92,3            |
| Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal <sup>†</sup> )  | -1,8                           | -1,9                           | -0,5            |
| Munur frá lyfleysu (LS meðaltal <sup>†</sup> , 95% CI) | -1,3 <sup>‡</sup> (-1,7; -0,9) | -1,4 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,0) |                 |

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

<sup>†</sup> LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

<sup>‡</sup> p < 0,001 samanborið við lyfleysu.

Hjá sjúklingum með eGFR  $\geq 30$  til  $< 45$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> var lækkun á HbA1c frá upphafi fram að viku 18 marktækt frábrugðin á milli lyfleysu og ertugliflozins 5 mg en var ekki marktækt frábrugðin á milli lyfleysu og ertugliflozins 15 mg.

#### *Fastandi plasmaglúkósi*

Í þremur samanburðarránnóknum með lyfleysu leiddi ertugliflozin til tölfræðilega marktækrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa (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%, 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.

#### *Áhrif á hjarta og æðar*

Áhrif ertugliflozins á hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar voru metin í VERTIS CV rannsókninni sem var fjölsetra, fjölþjóða, slembuð, tvíblind, atvikamiðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu. Rannsóknin bar saman hættuna á að fá alvarlega aukaverkun tengda hjarta og æðum (major adverse cardiovascular event, MACE) milli ertugliflozins og lyfleysu þegar þeim var bætt við og notuð samhliða hefðbundinni meðferð við sykursýki og hjarta- og æðasjúkdómi af völdum æðakölkunar.

Alls var 8.246 sjúklingum slembiraðað (lyfleysa N=2.747, ertugliflozin 5 mg N=2.752, ertugliflozin 15 mg N=2.747) og fylgt eftir í 3 ár (miðgildi). Meðalaldur var 64 ár og u.þ.b. 70% voru karlar.

Allir sjúklingar í rannsókninni voru í upphafi með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á (HbA1c hærra en eða jafnt 7%). Meðaltímalengd sykursýki af tegund 2 var 13 ár, meðaltals HbA1c í upphafi var 8,2% og meðaltals eGFR var 76 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>. Í upphafi voru sjúklingar á meðferð með einu (32%) eða fleiru (67%) sykursýkilyfi þ.m.t. metformini (76%), insúlíni (47%), sulfonýlúrealyfjum (41%), dípeptidýlpeptídas 4 (DPP-4) hemli (11%) og glúkagon-líkt peptíð-1 (GLP-1) viðtakaörva (3%).

Nær allir sjúklingar (99%) voru í upphafi með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar. Um það bil 24% sjúklinga voru með sögu um hjartabilun. Aðalendapunkturinn í VERTIS CV var tími fram að fyrsta MACE-tilfelli (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt).

Sýnt var fram á að ertugliflozin var ekki lakara en lyfleysa m.t.t. MACE (sjá töflu 11). Niðurstöður fyrir 5 mg hópinn og 15 mg hópinn, hvorn fyrir sig, voru í samræmi við niðurstöður fyrir samanlagða skammtahópinn.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini var tíðni sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar lægri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá töflu 11 og mynd 1).

**Tafla 11: Greining á MACE og þáttum MACE og sjúkrahúsinnlögnum vegna hjartabilunar úr VERTIS CV rannsókninni\***

| Endapunktur <sup>†</sup>                                                                                                | Lyfleysa (N=2.747) |                                      | Ertugliflozin (N=5.499) |                                      | Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (CI) <sup>‡</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                         | N (%)              | Tíðni tilvika (hver 100 sjúklingaár) | N (%)                   | Tíðni tilvika (hver 100 sjúklingaár) |                                                          |
| <b>MACE (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt)</b> | 327 (11,9)         | 4,0                                  | 653 (11,9)              | 3,9                                  | 0,97 (0,85; 1,11)                                        |
| <b>Hjartadrep sem ekki var banvænt</b>                                                                                  | 148 (5,4)          | 1,6                                  | 310 (5,6)               | 1,7                                  | 1,04 (0,86; 1,27)                                        |
| <b>Slag sem ekki var banvænt</b>                                                                                        | 78 (2,8)           | 0,8                                  | 157 (2,9)               | 0,8                                  | 1,00 (0,76; 1,32)                                        |
| <b>Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms</b>                                                                       | 184 (6,7)          | 1,9                                  | 341 (6,2)               | 1,8                                  | 0,92 (0,77; 1,11)                                        |
| <b>Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar<sup>#</sup></b>                                                                 | 99 (3,6)           | 1,1                                  | 139 (2,5)               | 0,7                                  | 0,70 (0,54; 0,90)                                        |

N=Fjöldi sjúklinga, CI=öryggisbil.

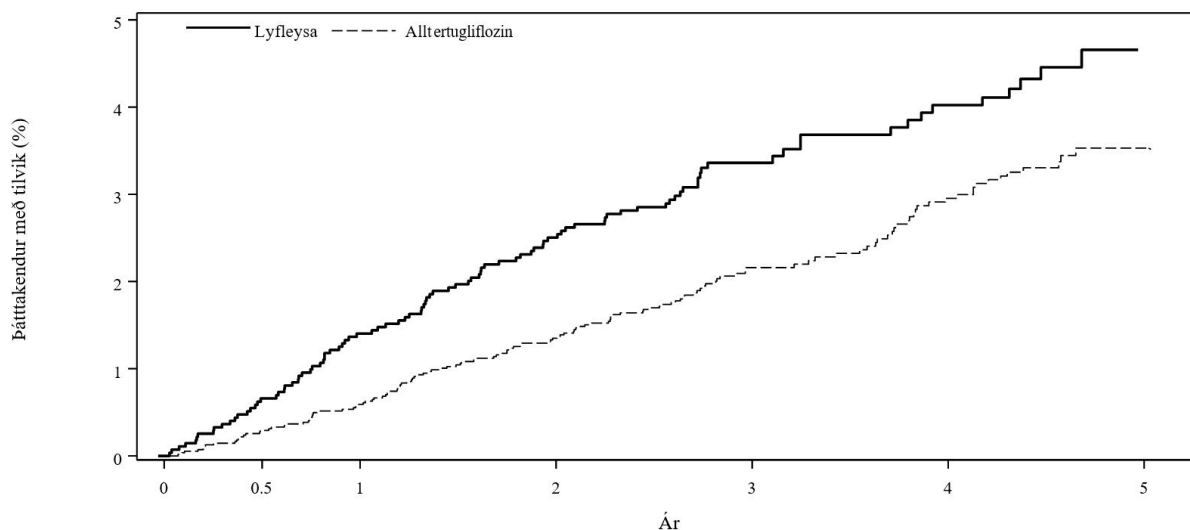
\* Greining samkvæmt meðferðaráætlun.

<sup>†</sup> MACE var metið hjá þátttakendum sem tóku a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfi og hjá einstaklingum sem hættu að taka rannsóknarlyfið áður en rannsókn lauk, tilvik sem komu fram meira en 365 dögum eftir síðasta skammt af rannsóknarlyfi voru felld brott. Aðrir endapunktur voru metnir hjá öllum slembivöldum þátttakendum og tilvikum sem komu fram hvenær sem er eftir fyrsta skammtinn af rannsóknarlyfi og fram að síðustu samskiptum. Heildarfjöldi fyrstu tilvika var greindur fyrir hvern endapunkt.

<sup>‡</sup> Fyrir MACE er öryggisbil (CI) 95,6%, fyrir aðra endapunkta er öryggisbil (CI) 95%.

<sup>#</sup> Ekki metið hvort tölfræðilega marktækt, þar sem þetta var ekki hluti af fyrirframskilgreindri staðfestingu með raðprófun.

## Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar



|                       |      |      |      |      |      |      |     |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Þátttakendur í áhættu |      |      |      |      |      |      |     |
| Lyfleysa              | 2747 | 2701 | 2635 | 2534 | 1361 | 1119 | 219 |
| Allt ertugliflozin    | 5499 | 5396 | 5297 | 5119 | 2766 | 2286 | 402 |

## 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.

### Frásog

Eftir stakan skammt til inntöku af 5 mg eða 15 mg af ertugliflozini kemur hámarksþéttni ertugliflozins í plasma (miðgildi tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð [ $T_{max}$ ]) fram 1 klst. eftir skammt við fastandi skilyrði. Plasma  $C_{max}$  og AUC fyrir ertugliflozin eykst á skammtháðan 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. Áhrifin 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-glýkópróteins (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 pólýpeptíða sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir (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 míkróg. 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 [<sup>14</sup>C]-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  $\leq 1,7$ -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* hömluðu 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 hömluðu 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 hamla 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 erfðafni 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 líkamsfitu, 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 nýrnapipla, 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 víslaðri 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 þroskaniðurstöðum 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  $\geq 100$  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 nýrnápíla og steinefnaútfelling í nýrnápíplum 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)  
Tríacetin (E1518)  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnnoxíð rautt (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

2 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Al/PVC/PA/Al 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**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **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

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. nóvember 2022

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **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.

## **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 FYLGISEÐILL**

## **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 ertugliflozin L-pyroglyutamic súru sem jafngildir 5 mg af ertugliflozini.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

filmuhúðuð tafla

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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. LOTUNÚMÉR**

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. ANNAD**

## 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 ertugliflozin L-pyroglyutamic sýru sem jafngildir 15 mg af ertugliflozini.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

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. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### **Steglatro 5 mg filmuhúðaðar töflur** **Steglatro 15 mg filmuhúðaðar töflur** ertugliflozin

**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 lækinn, 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.
- Það getur líka hjálpað til við að koma í veg fyrir hjartabilun hjá sjúklingum 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. Það leiðir til of mikils sykurs í blóðinu. Þegar þetta gerist getur það 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. Hugsanlega gerir læknirinn blóðrannsóknir til að athuga hve vel nýrun starfa.
- ert með eða hefur fengið þvagfærasýkingu.
- ert með eða hefur verið með sveppasýkingu í leggöngum eða getnaðarlim.
- ert með sykursýki af tegund 1. Ekki á að nota Steglatro við þeim sjúkdómi þar sem það getur aukið hættuna á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá þessum sjúklingum.
- 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.

Mikilvægt er að skoða fætuna reglulega og fylgja öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsmanna um fótaumhirðu.

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 læknirinn 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 lækinn um bestu aðferðina við að stjórna blóðsykrinum á meðgöngu. Ekki má nota Steglatro á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort Steglatro berst í brjóstamjólk. Þú skalt ræða við lækinn 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. Hinsvegar getur notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með insúlíni eða lyfjum sem auka losun insúlíns frá brisnu 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**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest á að hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **Steglatro inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Steglatro**

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

### **Hversu mikið á að taka**

- Upphafsskammtur Steglatro er ein 5 mg tafla á sólarhring. Lækinn ákveður hvort skammturinn verði aukinn í 15 mg.
- Lækinn ávísar réttum skammti fyrir þig. Ekki má breyta skammtinum nema lækinn 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**

Hvað á að gera ef gleymist að taka töflu fer eftir því hversu langur tími er þar til þú átt að taka næsta skammt.

- Ef það eru 12 klst. eða meira þar til taka á næsta skammt, skaltu taka skammt af Steglatro um leið og þú manst eftir því. Síðan á að taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef það eru minna en 12 klst. þar til taka á næsta skammt, skaltu sleppa gleymda skammtinum. Síðan á að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

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 hjúrunarfræðingsins 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 hverjum 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 mjúkvæfssýking 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:**

### **Þvagfærasýking (mjög algeng, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

Einkenni þvagfærasýkingar eru:

- sviðatilfinning við þvaglát
- skýjað þvag
- verkur í grindarholi eða fyrir miðju baki (þegar sýking er í nýrum)

Leitaðu strax til læknis ef þú ert með hita eða tekur eftir blóði í þvagi, þó slíkt sé sjaldgæft.

### **Vökvaskortur (of mikið tap vatns úr líkamanum; algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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
- svefnhöfði
- pírringur
- svengd
- sundl
- ringlun
- aukin svitamyndun
- taugaóstyrkur
- þróttleysi
- hraður hjartsláttur

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum aukaverkunum hér á undan skaltu hafa samband við lækinn 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 - fitutegund í blóði)
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni rauðra blóðkorna í blóði (kölluð hemóglóbín)

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

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

#### **Tíðni ekki þekkt**

- útbrot

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, 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 frárennslislagnir 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 ertugliflozin L-pyroglutamic síru, sem jafngildir 5 mg af ertugliflozini.
  - Hver Steglatro 15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic síru, sem jafngildir 15 mg af ertugliflozini.
- 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 járnóxið (E172).

### **Lýsing á útliti Steglatro og pakkningastærðir**

- 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. Pakkningastærðirnar 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 pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .**

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