

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 2,5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre) og 850 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 2,5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre) og 1000 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 7,5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre) og 850 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 7,5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre) og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Beige, 18 x 10 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «2.5/850» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «2.5/1000» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkebrune, 18 x 10 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «7.5/850» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Røde, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «7.5/1000» på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Segluromet er indisert til voksne til behandling av diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:

- hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med maksimal tolerert dose av metformin alene
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen ertugliflozin og metformin som separate tabletter.

Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for studieresultater med hensyn på behandlingskombinasjoner, effekter på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og de undersøkte populasjonene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én tablett to ganger daglig. Doseringen bør tilpasses individuelt på bakgrunn av pasientens nåværende behandlingsregime, effekt og tolerabilitet ved bruk av anbefalt daglig dose på 5 mg eller 15 mg ertugliflozin, uten å overstige maksimal anbefalt daglig dose metformin.

Hos pasienter med volumdeplasjon er det anbefalt å korrigere denne tilstanden før oppstart med Segluromet (se pkt. 4.4).

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør den tas så snart pasienten husker det. Pasienter skal ikke ta to doser med Segluromet samtidig.

Voksne med normal nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] \geq 90 ml/min)

Hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin (enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes)

Anbefalt startdose med Segluromet bør tilsvare ertugliflozin 2,5 mg to ganger daglig (daglig dose på 5 mg) og en dose metformin som tilsvare dosen som allerede brukes. Hos pasienter som tolererer en total daglig dose med ertugliflozin 5 mg, kan dosen økes til en total daglig dose med ertugliflozin på 15 mg dersom det er behov for ytterligere glykemisk kontroll.

For pasienter som går over fra separate tabletter med ertugliflozin og metformin

Pasienter som går over fra separate tabletter med ertugliflozin (total daglig dose 5 mg eller 15 mg) og metformin til Segluromet, bør få samme daglige dose med ertugliflozin og metformin som allerede tas, eller den nærmeste behandlingsmessig riktige dosen av metformin.

Når Segluromet brukes i kombinasjon med insulin eller en insulinsekretagog, kan det være behov for en lavere dose med insulin eller insulinsekretagog for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør vurderes før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre bør nyrefunksjonen vurderes hyppigere, f.eks. hver 3.–6. måned.

Oppstart med dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter med GFR mindre enn 45 ml/min (se pkt. 4.4).

Fordi den glykemisk senkende effekten av ertugliflozin er nedsatt hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bør tillegg av andre antiglykemiske legemidler vurderes ved behov for ytterligere glykemisk kontroll (se pkt. 4.4).

Den maksimale daglige dosen av metformin bør fordeles på 2–3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Segluromet er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	<i>Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.</i>	<i>Maksimal daglig dose er 15 mg. Start med 5 mg. Opptitrer til 15 mg ved behov for glykemisk kontroll.</i>
45-59	<i>Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.</i>	<i>Maksimal daglig dose er 15 mg. Start med 5 mg. Opptitrer til 15 mg ved behov for glykemisk kontroll.</i>
30-44	<i>Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.</i>	<i>Behandlingsstart er ikke anbefalt.</i>
< 30	<i>Metformin er kontraindisert.</i>	<i>Ikke anbefalt.</i>

Nedsatt leverfunksjon

Segluromet er kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre (≥ 65 år)

Eldre pasienter er mer utsatt for å få nedsatt nyrefunksjon. Som følge av at unormale endringer i nyrefunksjonen kan inntreffe etter oppstart med ertugliflozin, og at metformin er kjent for i stor grad å bli utskilt via nyrene, bør Segluromet brukes med forsiktighet hos eldre. Det er nødvendig å vurdere nyrefunksjonen regelmessig for å bidra til å forebygge laktacidose, som er sett i sammenheng med bruk av metformin, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4). Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør tas i betraktning (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Segluromet hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Segluromet bør tas oralt to ganger daglig sammen med mat for å redusere gastrointestinale bivirkninger sett i sammenheng med metformin. Ved svelgevansker kan tablettene deles eller knuses, da dette er en tablett med direkte frisetting.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

- enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose [DKA])
- diabetisk prekoma
- alvorlig nyresvikt (GFR mindre enn 30 ml/min), terminal nyresykdom (ESRD) eller pasienter på dialyse (se pkt. 4.4)
- akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, som:
 - dehydrering
 - alvorlige infeksjoner
 - sjokk
- akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, som:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt
 - nylig myokardinfarkt
 - sjokk
- nedsatt leverfunksjon
- akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Segluromet skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAIDs]), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskeltremor, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Administrering av jodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Segluromet skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av ertugliflozin på glykemisk kontroll er avhengig av nyrefunksjonen. Den glykemiske effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og trolig fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Segluromet skal ikke initieres hos pasienter med GFR mindre enn 45 ml/min. Segluromet skal seponeres når GFR er vedvarende mindre enn 45 ml/min.

GFR bør vurderes før behandlingsstart og deretter regelmessig (se pkt. 4.2). Hyppigere monitorering av nyrefunksjonen er anbefalt hos pasienter med GFR mindre enn 60 ml/min. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR mindre enn 30 ml/min og behandlingen bør midlertidig avsluttes ved tilstedeværelse av tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Kirurgi

Segluromet må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Hypotensjon/volumdepleksjon

Ertugliflozin forårsaker osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter oppstart med Segluromet (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR mindre enn 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl mindre enn 60 ml/min), hos eldre pasienter (≥ 65 år), hos pasienter som behandles med diuretika, eller hos pasienter som behandles med antihypertensiver og tidligere har hatt hypotensjon. Før oppstart med Segluromet bør volumstatus vurderes og korrigeres hvis indisert. Pasienten bør kontrolleres for tegn og symptomer etter behandlingsstart.

Som følge av virkningsmekanismen induserer ertugliflozin osmotisk diurese, øker serumkreatinin og reduserer eGFR. Økning i serumkreatinin og reduksjon av eGFR var større hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8).

Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom) er nøye overvåkning av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorietester inkludert hematokritt) og elektrolytter anbefalt hos pasienter som får ertugliflozin. Midlertidig avbrudd i behandlingen med Segluromet bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av DKA, inkludert livstruende og dødelige tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, inkludert ertugliflozin. I noen tilfeller var tilstanden atypisk med bare moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av ertugliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominalsmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivå.

Behandling med Segluromet skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med Segluromet kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med Segluromet bør pasientens anamnese vurderes for faktorer som kan predisponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha høyere risiko for DKA, inkluderer pasienter med lav reserve av funksjonelle betaceller (f.eks. pasienter med type 2-diabetes og lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulinose og pasienter med økt insulinbehov som følge av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmere hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er identifisert og løst.

Sikkerhet og effekt av Segluromet hos pasienter med type 1-diabetes er ikke fastslått, og Segluromet skal ikke brukes til behandling av pasienter med type 1-diabetes. Begrensede data fra kliniske studier tyder på at DKA forekommer med frekvensen «vanlig» hos pasienter med type 1-diabetes som behandles med SGLT2-hemmere.

Amputasjoner av underekstremiteter

I en kardiovaskulær, utfallslangtidsstudie, VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), en studie hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom, ble ikke-traumatiske amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) rapportert med en insidens på 2,0 % (0,57 pasienter med hendelser per 100 pasientår), 2,1 % (0,60 pasienter med hendelser per 100 pasientår) og 1,6 % (0,47 pasienter med hendelser per 100 pasientår) for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebogrupper. Andelen amputasjoner av underekstremiteter var 0,75 og 0,96 versus 0,74 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og ertugliflozin 15 mg versus placebo. Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier ved type 2 diabetes mellitus med SGLT2-hemmere. Det er ikke kjent om dette utgjør en klasseeffekt. Det er viktig at pasienter med diabetes får råd om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Hypoglykemi ved samtidig behandling med insulin og insulinsekretagoger

Ertugliflozin kan øke risikoen for hypoglykemi ved bruk sammen med insulin og/eller en insulinsekretagog, som er kjent for å forårsake hypoglykemi (se pkt. 4.8). Det kan derfor være nødvendig med en lavere dose insulin eller insulinsekretagog for å minimere risikoen for hypoglykemi ved bruk sammen med Segluromet (se pkt. 4.2 og 4.5).

Genitale soppinfeksjoner

Ertugliflozin øker risikoen for genitale soppinfeksjoner. I kliniske studier med SGLT2-hemmere var det høyere sannsynlighet for at pasienter med genitale soppinfeksjoner i anamnesen og uomskårede menn utviklet genitale soppinfeksjoner (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes og behandles hensiktsmessig.

Urinveisinfeksjoner

Utskillelse av glukose i urinen kan være forbundet med økt risiko for urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.8). Midlertidig stopp i behandlingen med ertugliflozin bør vurderes ved behandling av pyelonfritt eller urosepsis.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) har blitt rapportert etter markedsføring hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter skal rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, skal Segluromet seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Eldre

Eldre pasienter kan ha økt risiko for volumdepleksjon og nedsatt nyrefunksjon. Pasienter i alderen 65 år og eldre behandlet med ertugliflozin hadde høyere insidens av bivirkninger relatert til volumdepleksjon sammenlignet med yngre pasienter. Risikoen for laktacidose sett i sammenheng med bruk av metformin økte med pasientens alder fordi eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon. I en kardiovaskulær, utfallslangtidsstudie, VERTIS CV, var

sikkerhet og effekt tilsvarende hos pasienter i alderen 65 år og eldre sammenlignet med pasienter under 65 år (se pkt. 4.2 og 4.8). Vurder nyrefunksjonen hyppigere hos eldre pasienter.

Hjertesvikt

Det er ingen erfaring fra kliniske studier med ertugliflozin i New York Heart Association (NYHA) klasse IV.

Laboratorievurdering av urin

På grunn av virkningsmekanismen til ertugliflozin vil pasienter som tar Seglurome teste positivt for glukose i urinen. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Interferens med 1,5-anhydroglusitol (1,5-AG)-test

Det er ikke anbefalt å overvåke glykemisk kontroll ved bruk av 1,5-AG-test fordi måling av 1,5-AG er upålitelig i vurderingen av glykemisk kontroll hos pasienter som tar legemidler som inneholder en SGLT2-hemmer. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke vært gjennomført farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier med Segluromet. Slike studier er imidlertid gjennomført med ertugliflozin og metformin, de individuelle virkestoffene i Segluromet.

Ertugliflozin

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Ertugliflozin kan øke den diuretiske effekten av diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinsekretagoger

Insulin og insulinsekretagoger, som sulfonyleureapreparater, forårsaker hypoglykemi. Ertugliflozin kan øke risikoen for hypoglykemi når det brukes sammen med insulin og/eller en insulinsekretagog. Lavere dose av insulin eller en insulinsekretagog kan derfor være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når de brukes i kombinasjon med Segluromet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til ertugliflozin

Den primære clearance-mekanismen til ertugliflozin er metabolisme gjennom UGT1A9 og UGT2B7.

Interaksjonsstudier med enkeltdose-design gjennomført hos friske frivillige tyder på at farmakokinetikken til ertugliflozin ikke forandres av sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin.

Administrering av flere doser rifampin (en UGT- og CYP-induser) reduserte AUC og C_{max} for ertugliflozin med henholdsvis 39 % og 15 %. Denne reduksjon i eksponering er ikke ansett å være klinisk relevant, og dosejustering er derfor ikke anbefalt. Det er ikke forventet noen klinisk relevante effekter med andre indusere (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Påvirkningen av UGT-hemmere på farmakokinetikken til ertugliflozin er ikke klinisk undersøkt, men en potensiell økning i ertugliflozineksponering på grunn av UGT-hemming er ikke vurdert å ha noen klinisk relevans.

Effekter av ertugliflozin på farmakokinetikken til andre legemidler

Interaksjonsstudier gjennomført hos friske frivillige tyder på at ertugliflozin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sitagliptin, metformin og glimepirid.

Samtidig administrering av simvastatin med ertugliflozin resulterte i en økning i AUC og C_{\max} på henholdsvis 24 % og 19 % for simvastatin, og en økning i AUC og C_{\max} på henholdsvis 30 % og 16 % for simvastatinsyre. Mekanismen bak de små økningene i simvastatin og simvastatinsyre er ukjent, og medieres ikke via OATP-hemming ved ertugliflozin. Økningene er ikke ansett å være av klinisk betydning.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke.

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Segluromet må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklo-oksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Organiske kationtransportører (OCT)

Metformin er et substrat for både OCT1- og OCT2-transportører.

Metformin gitt sammen med:

- OCT1-hemmere (som verapamil) kan redusere effekten av metformin.
- OCT1-indusere (som rifampicin) kan øke gastrointestinal absorpsjon og effekt av metformin.
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere renal eliminering av metformin og dermed føre til økt plasmakonsentrasjon av metformin.
- Både OCT1- og OCT2-hemmere (som krizotinib, olaparib) kan endre effekt og renal eliminering av metformin.

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk med metformin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke. Om nødvendig kan dosejustering av metformin overveies da OCT-hemmere/indusere kan endre effekten av metformin.

Glukokortikoider (gitt systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk effekt. Pasienten må informeres, og blodsukkermonitorering må utføres oftere, særlig i starten av behandlingen med slike legemidler. Om nødvendig justeres dosen av det antihyperglykemiske legemidlet under behandlingen med andre legemidler og ved seponering av disse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av Segluromet hos gravide kvinner.

En begrenset mengde data antyder at bruk av metformin hos gravide kvinner ikke er forbundet med en økt risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøk med metformin indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryonal eller føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se også pkt. 5.3).

Det er begrenset mengde data på bruk av ertugliflozin hos gravide kvinner. Basert på resultater fra dyrestudier kan ertugliflozin påvirke renal utvikling og modning (se pkt. 5.3). Segluromet bør derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om forekomsten av ertugliflozin i morsmelk hos mennesker, effekt på spedbarn som ammes, eller effekt på melkeproduksjon. Metformin gjenfinnes i morsmelk hos mennesker. Ertugliflozin og metformin gjenfinnes i melk til lakterende rotter. Ertugliflozin hadde effekt på avkom fra lakterende rotter.

Farmakologisk medierte effekter ble observert hos juvenile rotter behandlet med ertugliflozin (se pkt. 5.3). Da modningen av humane nyrer skjer *in utero* og i løpet av de første 2 leveårene, når eksponering via amming kan forekomme, kan risiko for nyfødte/spedbarn ikke utelukkes. Segluromet skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier på effekten av Segluromet på fertilitet hos mennesker. Det er ikke observert effekt av ertugliflozin eller metformin på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Segluromet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot risikoen for hypoglykemi når Segluromet brukes sammen med insulin eller en insulinsekretagog, og den økte risikoen for bivirkninger relatert til volumdepleksjon, som postural svimmelhet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ertugliflozin og metformin

Sikkerheten ved samtidig administrering av ertugliflozin og metformin har vært vurdert hos 1083 pasienter med diabetes mellitus type 2, som ble behandlet i 26 uker i en samling av 2 placebokontrollerte studier: ertugliflozin gitt som tillegg til metformin og ertugliflozin gitt som tillegg til metformin og sitagliptin (se pkt. 5.1). Insidens og type bivirkninger i disse to kliniske studiene svarte til bivirkningene sett med ertugliflozin. Det ble ikke identifisert ytterligere bivirkninger som inkluderte metformin i samlingen av disse to placebokontrollerte studiene, sammenlignet med de tre placebokontrollerte studiene med ertugliflozin (se under).

Ertugliflozin

Sikkerhet og tolerabilitet av ertugliflozin ble vurdert i 7 placebo- eller aktivt kontrollerte studier med totalt 3409 pasienter med type 2 diabetes mellitus behandlet med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg. Sikkerhet og tolerabilitet av ertugliflozin er i tillegg vurdert i VERTIS CV (se pkt. 5.1) hos pasienter med type 2 diabetes og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom. Totalt 5493 pasienter ble behandlet med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 2,9 år.

Samlede placebokontrollerte studier

Den primære sikkerhetsvurderingen ble gjort i en samling av tre placebokontrollerte studier med 26 ukers varighet. Ertugliflozin ble brukt som monoterapi i en studie og som tilleggsbehandling i to studier (se pkt. 5.1). Dataene viser eksponering av ertugliflozin hos 1029 pasienter med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på ca. 25 uker. Pasientene fikk ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gang daglig.

Bivirkningene som ble rapportert som mest vanlige i det kliniske programmet var vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner. Alvorlig diabetisk ketoacidose forekom sjelden. Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» for frekvenser, og se pkt. 4.4.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene listet opp under er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem.

Frekvenskategoriene er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger fra placebo- og aktivt komparator kontrollerte kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring

Organklassesystem Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner ^{*,†,1} Urinveisinfeksjoner ^{†,1}
Vanlige	Candidabalanitt og andre genitale soppinfeksjoner hos menn ^{*,†,1}
Ikke kjent	Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi ^{*,†,1}
Sjeldne	Diabetisk ketoacidose ^{*,†,1}
Svært sjeldne	Laktacidose ^{*,2} , vitamin B ₁₂ -mangel ^{‡,2}
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Smaksforstyrrelse ²
Karsykdommer	
Vanlige	Volumdepleksjon ^{*,†,1}
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Gastrointestinale symptomer ^{§,2}
Sykdommer i lever og galleveiers	
Svært sjeldne	Unormal leverfunksjonstest ² , hepatitt ²
Hud- og underhudssykdommers	
Svært sjeldne	Erytem ² , pruritus ² , urtikaria ²
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Økt urinering ^{¶,1}
Mindre vanlige	Dysuri ¹ , økt blodkreatinin / redusert glomerulær filtrasjonshastighet ^{†,1}
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Vulvovaginal pruritus ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tørste ^{#,1}
Undersøkelser	
Vanlige	Endrede serumlipider ^{¶,1} , økt hemoglobin ^{¶,1} , økt BUN ^{¶,1}

¹ Bivirkninger av ertugliflozin.

² Bivirkninger av metformin.

* Se pkt. 4.4.

† For ytterligere informasjon, se avsnittene under.

‡ Langtidsbehandling med metformin er sett i sammenheng med redusert absorpsjon av vitamin B₁₂, som svært sjelden kan resultere i klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastisk anaemi).

§ Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og tap av appetitt forekommer oftest ved behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfeller.

¶ Inkluderer: pollakiuri, sykelig trang til vannlating («micturition urgency»), polyuri, økt urinmengde og nokhuri.

Inkluderer: tørste og polydipsi.

[¶] Gjennomsnittlige prosentvise forandringer fra baseline for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg sammenlignet med placebo var: for LDL-kolesterol 5,8 % og 8,4 % sammenlignet med 3,2 %; for totalkolesterol 2,8 % og 5,7 % sammenlignet med 1,1 %, og for HDL-kolesterol 6,2 % og 7,6 % sammenlignet med 1,9 %. Median prosentvise forandringer i triglyserider fra baseline for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg sammenlignet med placebo var -3,9 % og -1,7 % sammenlignet med 4,5 %.

^b Andelen pasienter som hadde minst 1 økning i hemoglobin > 2,0 g/dl, var høyere i gruppene som fikk ertugliflozin 5 mg og 15 mg (henholdsvis 4,7 % og 4,1 %), sammenlignet med placebogruppen (0,6 %).

^a Andelen pasienter med enhver forekomst av BUN (blod urea nitrogen/karbamid i blodet)-verdier \geq 50 % økning og verdi > ULN var numerisk høyere i gruppen som fikk ertugliflozin 5 mg, og høyere i gruppen som fikk ertugliflozin 15 mg (henholdsvis 7,9 % og 9,8 %), i forhold til placebogruppen (5,1 %).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Volumdepleksjon (ertugliflozin)

Ertugliflozin forårsaker osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum og bivirkninger relatert til volumdepleksjon. I de samlede placebokontrollerte studiene var insidensen av bivirkninger relatert til volumdepleksjon (dehydrering, postural svimmelhet, presynkope, synkope, hypotensjon og ortostatisk hypotensjon) lav (< 2 %), og den var ikke vesentlig forskjellig mellom gruppene som fikk ertugliflozin og placebo. I undergruppeanalysen i den større samlingen av fase 3-studier hadde pasienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m², pasienter \geq 65 år og pasienter som fikk diuretika, høyere insidens av volumdepleksjon i ertugliflozingruppen sammenlignet med komparatorgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4). Hos pasienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² var insidensen henholdsvis 5,1 %, 2,6 % og 0,5 % i gruppene som fikk ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og komparator, og hos pasienter med eGFR 45 til < 60 ml/min/1,73 m² var insidensen henholdsvis 6,4 %, 3,7 % og 0 %.

Hypoglykemi (ertugliflozin)

I de samlede placebokontrollerte studiene var insidensen av dokumentert hypoglykemi økt for ertugliflozin 5 mg og 15 mg (5,0 % og 4,5 %) sammenlignet med placebo (2,9 %). I denne populasjonen var insidensen av alvorlig hypoglykemi 0,4 % i hver av gruppene. Da ertugliflozin ble brukt som monoterapi, var insidensen av hypoglykemi 2,6 % i begge ertugliflozingruppene og 0,7 % i placebogruppen. Ved bruk som tillegg til metformin var insidensen av hypoglykemi 7,2 % i gruppen som fikk ertugliflozin 5 mg, 7,8 % i gruppen som fikk ertugliflozin 15 mg, og 4,3 % i placebogruppen.

Da ertugliflozin ble lagt til metformin og sammenlignet med sulfonyleurea, var insidensen av hypoglykemi høyere for sulfonyleurea (27 %) sammenlignet med ertugliflozin (5,6 % og 8,2 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg).

I substudiene til VERTIS CV, når ertugliflozin ble gitt i tillegg til insulin med eller uten metformin, var insidensen av dokumentert hypoglykemi 39,4 %, 38,9 % og 37,5 % ved bruk av henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Når ertugliflozin ble gitt i tillegg til en sulfonyleurea var insidensen av hypokalemi 7,3 %, 9,3 % og 4,2 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Når ertugliflozin ble gitt i tillegg til metformin og en sulfonyleurea var insidensen av hypokalemi 20,0 %, 26,5 % og 14,5 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som tok insuliner, sulfonyleurea eller meglitinider som bakgrunnsbehandling, var insidensen av dokumentert hypoglykemi 36 %, 27 % og 36 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Diabetisk ketoacidose (ertugliflozin)

I VERTIS CV ble ketoacidose identifisert hos 19 (0,3 %) pasienter behandlet med ertugliflozin og hos 2 (0,1 %) pasienter behandlet med placebo. Gjennom 7 andre kliniske fase 3-studier i utviklingsprogrammet for ertugliflozin ble ketoacidose identifisert hos 3 (0,1 %) pasienter behandlet med ertugliflozin og hos 0,0 % av pasienter behandlet med komparator (se pkt. 4.4).

Økt blodkreatinin / redusert glomerulær filtrasjonshastighet og nyrerelaterte bivirkninger (ertugliflozin)

Initiell økning i gjennomsnittlig kreatinin og reduksjon i gjennomsnittlig eGFR hos pasienter som var behandlet med ertugliflozin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ved baseline hadde større gjennomsnittlige forandringer, som ikke gikk tilbake til utgangsverdi ved uke 26. Disse forandringene reverserte etter avsluttet behandling.

I VERTIS CV ble behandling med ertugliflozin assosiert med en initiell nedgang i gjennomsnittlig eGFR (ved uke 6, -2,7, -3,8 og -0,4 ml/min/1,73 m² i gruppene som fikk henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo) etterfulgt av en økning mot baseline. Frem til uke 260 var fortsatt bruk av ertugliflozin assosiert med en langsommere nedgang i eGFR sammenlignet med placebo.

I VERTIS CV var insidensen av nyrerelaterte bivirkninger (f.eks. akutt nyreskade, nedsatt nyrefunksjon, akutt prerenal svikt) 4,2 %, 4,3 % og 4,7 % hos pasienter behandlet med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo i den generelle populasjonen og 9,7 %, 10,0 % og 10,2 % hos pasienter behandlet med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo blant pasienter med eGFR fra 30 til mindre enn 60 ml/min/1,73 m².

Genitale soppinfeksjoner (ertugliflozin)

I samlingen av tre placebokontrollerte kliniske studier forekom genitale soppinfeksjoner hos kvinner (f.eks. genital candidiasis, genital soppinfeksjon, vaginal infeksjon, vulvitt, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mykotisk infeksjon, vulvovaginit) hos henholdsvis 9,1 %, 12 % og 3,0 % av kvinnene behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Hos kvinner ble behandlingen avsluttet som følge av genitale soppinfeksjoner hos henholdsvis 0,6 % og 0 % av pasientene behandlet med ertugliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

I den samme samlingenn forekom genitale infeksjoner hos menn (f.eks. candidabalanitt, balanopostitt, genital infeksjon, genital soppinfeksjon) hos henholdsvis 3,7 %, 4,2 % og 0,4 % av menn behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Genitale soppinfeksjoner var mer vanlig hos menn som ikke var omskåret. Hos menn ble behandlingen avsluttet som følge av genitale soppinfeksjoner hos henholdsvis 0,2 % og 0 % av pasientene behandlet med ertugliflozin og placebo. Fimose ble rapportert sjelden, og noen ganger ble det foretatt omskjæring (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

I VERTIS CV forekom urinveisinfeksjoner hos 12,2 %, 12,0 % og 10,2 % av pasienter behandlet med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Insidensen av alvorlige urinveisinfeksjoner var 0,9 %, 0,4 % og 0,8 % med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

På tvers av 7 andre kliniske fase 3-studier i utviklingsprogrammet til ertugliflozin var insidensen av urinveisinfeksjoner 4,0 % og 4,1 % for grupper med ertugliflozin 5 mg og 15 mg, og 3,9 % for placebo. De fleste hendelsene var milde eller moderate, og det ble ikke rapportert noen alvorlige tilfeller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle overdosering med Segluromet, gjennomfør vanlige støttende tiltak (f.eks. fjerne uabsorbent materiale fra magetarmkanalen, foreta klinisk overvåking og start støttende behandling), i henhold til pasientens kliniske status.

Ertugliflozin

Enkelt doser på opptil 300 mg ertugliflozin gitt oralt og gjentatt oral dosering på opptil 100 mg ertugliflozin daglig i 2 uker ga ingen toksisitet hos friske personer. Det ble ikke observert potensielle akutte symptomer og tegn på overdose. Fjerning av ertugliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

Metformin

Overdose med metformin har forekommet, inkludert inntak av mengder større enn 50 g. Hypoglykemi ble rapportert i ca. 10 % av tilfellene, men det er ikke etablert noen årsakssammenheng til metforminhydroklorid. Laktacidose er rapportert i ca. 32 % av tilfellene med overdose av metformin (se pkt. 4.4). Laktacidose er en akutt medisinsk tilstand som krever behandling på sykehus. Metformin er dialyserbar med clearance opptil 170 ml/min under gode hemodynamiske betingelser. Hemodialyse kan derfor være nyttig ved fjerning av akkumulert legemiddel fra pasienter der det er mistanke om overdose med metformin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD23.

Virkningsmekanisme

Segluromet kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementerende virkningsmekanisme for å bedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2-diabetes: ertugliflozin, en SGLT2-hemmer, og metforminhydroklorid, et legemiddel i biguanidklassen.

Ertugliflozin

SGLT2 er hovedtransportøren ansvarlig for reabsorpsjon av glukose fra det glomerulære filtratet tilbake til sirkulasjonen. Ertugliflozin er en potent, selektiv og reversibel hemmer av SGLT2. Ved å hemme SGLT2 reduserer ertugliflozin renal reabsorpsjon av filtrert glukose og senker den renale glukoseterskelen, og dermed øker utskillelsen av glukose i urin.

Metformin

Metformin er et antihyperglykemisk legemiddel som forbedrer glukosetoleransen hos pasienter med type 2-diabetes ved å senke både basal og postprandial plasmaglukose. Den farmakologiske virkningsmekanismen til metformin er forskjellig fra andre klasser av orale antihyperglykemiske legemidler. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon, reduserer intestinal glukoseabsorpsjon og forbedrer insulinsensitiviteten ved å øke perifert opptak og utnyttelse av glukose. I motsetning til sulfonylureapreparater forårsaker ikke metformin hypoglykemi verken hos pasienter med type 2-diabetes eller hos friske personer, bortsett fra i spesielle tilfeller (se pkt. 4.5), og det forårsaker ikke hyperinsulinemi. Ved behandling med metformin forblir insulinsekresjonen uendret mens fastende insulinnivåer og dagslang plasmainsulinrespons faktisk kan reduseres.

Farmakodynamiske effekter

Ertugliflozin

Utskillelse av glukose i urin og urinvolum

Doseavhengige økninger i glukosemengden utskilt i urin ble sett hos friske personer og hos pasienter med diabetes mellitus type 2 etter enkelt- og flerdoseadministrering av ertugliflozin. Dose-responsmodellering indikerer at ertugliflozin 5 mg og 15 mg gir henholdsvis 87 % og 96 % av maksimal hemming, og resulterer i nær maksimal glukoseutskillelse i urin hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Både forbedring i glykemisk kontroll og reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er integrerte deler av behandlingen av type 2 diabetes mellitus.

Glykemisk kontroll

Glykemisk effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin er undersøkt i 4 randomiserte, dobbeltblinde, placebo- og aktiv komparator-kontrollerte, kliniske multisenterstudier i

fase 3 med 3643 pasienter med type 2-diabetes. I de fire studiene var rasefordelingen 66,2 % til 80,3 % hvite, 10,6 % til 20,3 % asiater, 1,9 % til 10,3 % svarte og 4,5 % til 7,4 % andre. Pasienter med spansk eller latinamerikansk opprinnelse utgjorde 15,6 til 34,5 % av populasjonen. Gjennomsnittsalder til pasientene i disse fire studiene var 55,1 til 59,1 år (variasjon fra 21 år til 86 år), 15,6 % til 29,9 % av pasientene var ≥ 65 år, og 0,6 til 3,8 % var ≥ 75 år.

Ertugliflozin som kombinert tilleggsbehandling til metformin

Totalt 621 pasienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi (≥ 1500 mg/dag), deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin. Pasienter ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin (se tabell 2).

Tabell 2: Resultater i uke 26 fra en placebokontrollert studie med ertugliflozin brukt i kombinasjon med metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Baseline (gjennomsnitt)	8,1	8,1	8,2
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Kroppsvekt (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Baseline (gjennomsnitt)	84,9	85,3	84,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, tidligere antihyperglykemisk medisinering, eGFR ved baseline, randomiseringsstratum for menopausal status, og interaksjon mellom tid og behandling.

[‡] $p \leq 0,001$ sammenlignet med placebo.

[§] $p < 0,001$ sammenlignet med placebo (basert på justert odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Faktoriell studie med ertugliflozin og sitagliptin som kombinert tilleggsbehandling med metformin

Totalt 1233 pasienter med type 2-diabetes deltok i en randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert, multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombinasjon med sitagliptin 100 mg, sammenlignet med enkeltkomponentene. Pasienter med type 2-diabetes som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi (≥ 1500 mg/dag), ble randomisert til en av fem aktive behandlingsarmer: ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, sitagliptin 100 mg eller sitagliptin 100 mg i kombinasjon med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin (se tabell 3).

Tabell 3: Resultater i uke 26 fra en faktoriell studie med ertugliflozin og sitagliptin gitt som kombinert tilleggsbehandling med metformin, sammenlignet med enkeltkomponentene gitt alene*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Eertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Eertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Baseline (gjennomsnitt)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Forskjell fra Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)					
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Kroppsvekt (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Baseline (gjennomsnitt)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Forskjell fra sitagliptin				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)					

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

[‡] p < 0,001 sammenlignet med kontrollgruppe.

[§] p < 0,001 sammenlignet med tilsvarende dose av ertugliflozin eller sitagliptin (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Ertugliflozin som kombinert tilleggsbehandling med metformin og sitagliptin

Totalt 463 pasienter med type 2-diabetes som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (≥ 1500 mg/dag) og sitagliptin 100 mg en gang daglig, deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin. Pasientene ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin og sitagliptin (se tabell 4).

Tabell 4: Resultater i uke 26 fra en add-on-studie av ertugliflozin i kombinasjon med metformin og sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Baseline (gjennomsnitt)	8,1	8,0	8,0
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Kroppsvekt (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Baseline (gjennomsnitt)	87,6	86,6	86,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, tidligere antihyperglykemisk medisinering, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

[‡] p ≤ 0,001 sammenlignet med placebo.

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Aktivt kontrollert studie med ertugliflozin versus glimepirid som kombinert tilleggsbehandling med metformin

Totalt 1326 pasienter med type 2 diabetes, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi, deltok i en randomisert, dobbeltblind, aktiv komparator kontrollert multisenterstudie over 52 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin. Pasientene, som fikk metformin monoterapi (≥ 1,500 mg/dag), ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller glimepirid gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin. Startdosen med glimepirid var 1 mg/dag, som ble opptitrert til en maksdose på 6 eller 8 mg/dag (avhengig av godkjent maksdose i hvert land) eller maksimal tolerert dose, eller nedtitrert for å unngå eller håndtere hypoglykemi. Gjennomsnittlig daglig dose av glimepirid var 3,0 mg (se tabell 5).

Tabell 5: Resultater i uke 52 fra en aktivt kontrollert studie som sammenlignet ertugliflozin med glimepirid som tilleggshandling til pasienter som var utilstrekkelig kontrollert med metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Baseline (gjennomsnitt)	7,8	7,8	7,8
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Forskjell fra glimepirid (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
kroppsvekt (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Baseline (gjennomsnitt)	87,9	85,6	86,8
Forandring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-3,0	-3,4	0,9
Forskjell fra glimepirid (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, tidligere antihyperglykemisk medisinering, eGFR ved baseline og interaksjon mellom tid og behandling.

[‡] Det er erklært «non-inferiority» når øvre grense («upper bound») av det tosidige 95 % konfidensintervallet (KI) for den gjennomsnittlige forskjellen er mindre enn 0,3 %.

[§] p < 0,001 sammenlignet med glimepirid.

Ertugliflozin som kombinert tilleggshandling med insulin (med eller uten metformin)

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, glykemisk, multisenter substudie til VERTIS CV som varte i 18 uker, ble det randomisert totalt 1065 pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c mellom 7 % og 10,5 %). Pasientene fikk insulin ≥ 20 enheter/dag som bakgrunnsbehandling (59 % av pasientene fikk også metformin ≥ 1500 mg/dag) og ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang daglig (se tabell 6).

Tabell 6: Resultater i uke 18 fra en add-on-studie av ertugliflozin i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin) hos pasienter med type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Baseline (gjennomsnitt)	8,4	8,4	8,4
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Kroppsvekt (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Baseline (gjennomsnitt)	93,8	92,1	93,3
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, insulinstratum, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

[‡] p < 0,001 sammenlignet med placebo.

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Ertugliflozin som kombinert tilleggsbehandling med metformin og sulfonylurea

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, glykemisk, multisenter substudie til VERTIS CV som varte i 18 uker, ble det randomisert totalt 330 pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c mellom 7 % og 10,5 %). Pasientene fikk metformin ≥ 1500 mg/dag og en sulfonylurea som bakgrunnsbehandling og ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang daglig (se tabell 7).

Tabell 7: Resultater i uke 18 fra en add-on-studie av ertugliflozin i kombinasjon med metformin og en sulfonylurea hos pasienter med type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Baseline (gjennomsnitt)	8,4	8,3	8,3
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c <7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Kroppsvekt (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Baseline (gjennomsnitt)	92,1	92,9	90,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

[‡] p < 0,001 sammenlignet med placebo.

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Fastende plasmaglukose (FPG)

I tre placebokontrollerte studier førte ertugliflozin til statistisk signifikante reduksjoner i FPG. For ertugliflozin 5 mg og 15 mg var de placebokorrigerte reduksjonene i FPG henholdsvis 1,92 mmol/l og 2,44 mmol/l ved monoterapi, 1,48 mmol/l og 2,12 mmol/l når det ble gitt som tillegg til metformin, og 1,40 mmol/l og 1,74 mmol/l når de ble gitt som tillegg til metformin og sitagliptin.

Kombinasjonen ertugliflozin og sitagliptin med metformin som basisbehandling resulterte i signifikant større reduksjon i FPG sammenlignet med sitagliptin eller ertugliflozin gitt alene. Kombinasjonen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg og sitagliptin resulterte i økende reduksjon i FPG på henholdsvis 0,46 mmol/l og 0,65 mmol/l sammenlignet med ertugliflozin gitt alene, eller 1,02 mmol/l og 1,28 mmol/l sammenlignet med sitagliptin gitt alene.

Effekt hos pasienter med HbA1c ≥ 9 % ved baseline

I studien av ertugliflozin gitt i kombinasjon med metformin hos pasienter med HbA1c 7,0-10,5 % ved baseline, var de placebokorrigerte reduksjonene i HbA1c i undergruppen av pasienter med HbA1c ≥ 9 % ved baseline henholdsvis 1,31 % og 1,43 % ved bruk av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg.

I studien med pasienter med HbA1c fra 7,5-11,0 % ved baseline, som var utilstrekkelig kontrollert på metformin, resulterte kombinasjonen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med sitagliptin i reduksjoner i HbA1c på henholdsvis 2,35 % og 2,66 %, sammenlignet med henholdsvis 2,10 %, 1,30 % og 1,82 % for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og sitagliptin gitt alene i undergruppen av pasienter med HbA1c ≥ 10 % ved baseline.

Blodtrykk

Som tillegg til metformin resulterte ertugliflozin 5 mg og 15 mg i statistisk signifikante placebokorrigerte reduksjoner i SBT på henholdsvis 3,7 mmHg og 4,5 mmHg. Som tillegg til metformin og sitagliptin resulterte ertugliflozin 5 mg og 15 mg i statistisk signifikante placebokorrigerte reduksjoner i SBT på henholdsvis 2,9 mmHg og 3,9 mmHg.

I en aktivt kontrollert studie mot glimepirid over 52 uker var reduksjonene i SBT fra baseline henholdsvis 2,2 mmHg og 3,8 mmHg for ertugliflozin 5 mg og 15 mg, mens personer behandlet med glimepirid hadde en økning i SBT fra baseline på 1,0 mmHg.

Undergruppeanalyse

Hos pasienter med type 2-diabetes som ble behandlet med ertugliflozin i kombinasjon med metformin, ble det observert klinisk betydningsfulle reduksjoner i HbA1c i undergrupper definert ved alder, kjønn, rase, etnisitet, geografisk region, BMI ved baseline, HbA1c ved baseline og varighet av diabetes mellitus type 2.

Kardiovaskulære utfall

Effekten av ertugliflozin på kardiovaskulær risiko hos voksne pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk sykdom ble vurdert i VERTIS CV-studien, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, hendelsesdrevet, multinasjonal multisenterstudie. I studien ble risiko for å oppleve en stor kardiovaskulær hendelse (major adverse cardiovascular event, MACE) sammenlignet mellom ertugliflozin og placebo da dette ble gitt i tillegg til og brukt samtidig med standardbehandling for diabetes og aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom.

Totalt 8246 pasienter ble randomisert (placebo N=2747, ertugliflozin 5 mg N=2752, ertugliflozin 15 mg N=2747) og fulgt i median 3 år. Gjennomsnittsalder var 64 år og omtrent 70 % var menn.

Alle pasientene i studien hadde utilstrekkelig kontrollert type 2-diabetes mellitus ved baseline (HbA1c større enn eller lik 7 %). Gjennomsnittlig varighet av type 2-diabetes mellitus var 13 år, gjennomsnittlig HbA1c ved baseline var 8,2 % og gjennomsnittlig eGFR var 76 ml/min/1,73 m². Ved baseline ble pasientene behandlet med en (32 %) eller flere (67 %) antidiabetika, deriblant metformin (76 %), insulin (47 %), sulfonylurea (41 %), DPP-4-hemmere (11 %) og GLP-1-reseptorantagonister (3 %).

Nesten alle pasientene (99 %) hadde etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom ved baseline. Omtrent 24 % av pasientene hadde en anamnese med hjertesvikt. Det primære endepunktet i VERTIS CV var tid til første forekommende MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt (MI) eller ikke-fatal hjerneslag).

For MACE var ertugliflozin ikke dårligere (non-inferior) sammenlignet med placebo (se tabell 8). Resultatene for de individuelle dosene 5 mg og 15 mg var samsvarende med resultatene for gruppene som fikk kombinerte doser.

Hos pasienter behandlet med ertugliflozin var andelen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt lavere enn hos pasienter behandlet med placebo (se tabell 8 og figur 1).

Tabell 8: Analyse av MACE (stor vaskulær hendelse) og dets komponenter samt sykehusinnleggelse for hjertesvikt fra VERTIS CV-studien*

Endepunkt [†]	Placebo (N=2747)		Ertugliflozin (N=5499)		Hasardratio vs placebo (KI) [‡]
	N (%)	Hendelsesrate (per 100 personår)	N (%)	Hendelsesrate (per 100 personår)	
MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt eller ikke-fatal hjerneslag)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Ikke-fatal myokardinfarkt	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04

					(0,86; 1,27)
Ikke-fatal hjerneslag	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Kardiovaskulær død	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Sykehusinnleggelse for hjertesvikt[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=antall pasienter, KI=konfidensintervall.

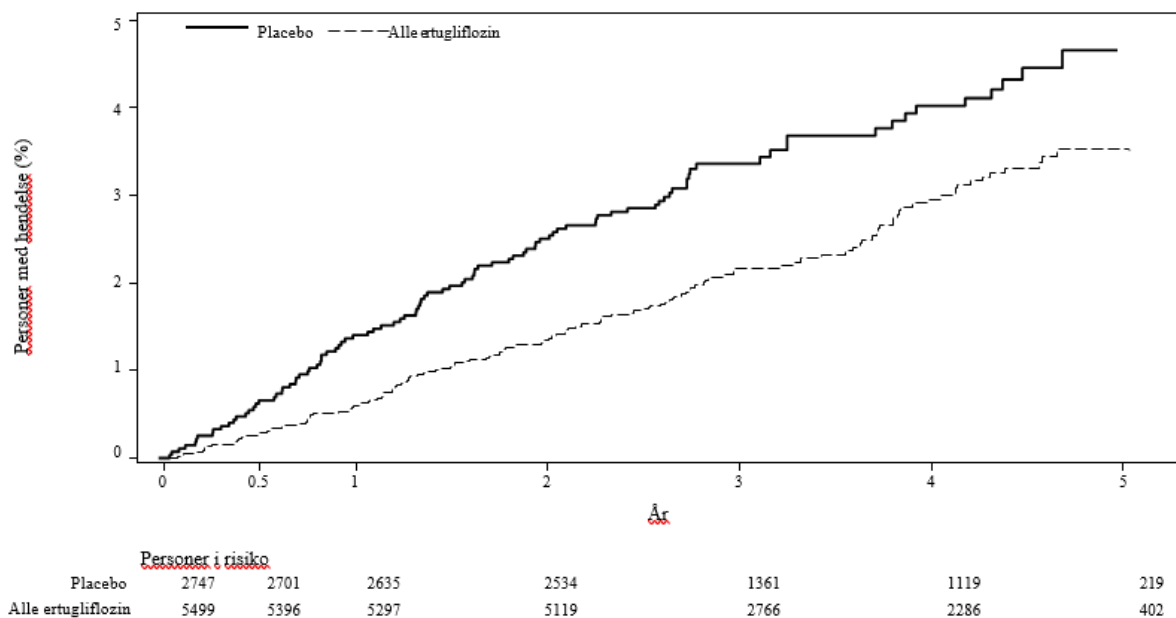
* Intent-to-treat analysesett.

† MACE (major adverse cardiovascular event / stor kardiovaskulær hendelse) ble vurdert hos personer som fikk minst en dose med studiemedisin. For personer som avbrøt behandlingen med studiemedisin før studien var avsluttet, ble hendelser som inntraff mer enn 365 dager etter siste dose med studiemedisin sensurert. Andre endepunkter ble vurdert hos alle randomiserte personer og hendelser som inntraff til enhver tid etter første dose med studiemedisin inntil siste kontaktdato. Totalt antall av første hendelser ble analysert for hvert endepunkt.

‡ For MACE vises et 95,6 % KI, for andre endepunkter vises et 95 % KI.

Ikke vurdert for statistisk signifikans da det ikke var en del av den prespesifiserte sekvensielle testprosedyren.

Figur 1: Tid til første forekommende sykehusinnleggelse for hjertesvikt



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Segluromet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Segluromet

Segluromet har vist å være bioekvivalent til samtidig administrering av korresponderende doser av tablett med ertugliflozin og metformin.

Ertugliflozin

Generell introduksjon

Farmakokinetikken til ertugliflozin er tilsvarende hos friske personer og pasienter med type 2-diabetes. Gjennomsnittlig AUC i plasma og C_{max} ved steady state var henholdsvis 398 ng·timer/ml og 81 ng/ml ved behandling med ertugliflozin 5 mg en gang daglig, og henholdsvis 1193 ng·timer/ml og 268 ng/ml ved behandling med ertugliflozin 15 mg en gang daglig. Steady state oppnås etter

behandling med ertugliflozin en gang daglig i 4 til 6 dager. Ertugliflozin viser ikke tidsavhengig farmakokinetikk og akkumuleres opptil 10-40 % i plasma etter gjentatt dosering.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (median T_{max}) for ertugliflozin etter oral administrering av en enkeltdose på 5 mg og 15 mg ertugliflozin under fastende betingelser forekom 1 time etter dosering. C_{max} og AUC for ertugliflozin i plasma økte dose-proporsjonalt etter enkeltdoser fra 0,5 mg til 300 mg og etter flere doser fra 1 mg til 100 mg. Absolutt oral biotilgjengelighet for ertugliflozin etter administrering av en dose på 15 mg er ca. 100 %.

Administrering av ertugliflozin sammen med et måltid med høyt innhold av fett og kalorier reduserer C_{max} og forlenger T_{max} for ertugliflozin med henholdsvis 29 % og 1 time, men endrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Den observerte effekten av mat på farmakokinetikken til ertugliflozin er ikke ansett å være av klinisk betydning, og ertugliflozin kan gis med eller uten mat. I kliniske fase 3-studier ble ertugliflozin gitt uten hensyn til måltider.

Effektene av et måltid med høyt fettinnhold på farmakokinetikken til ertugliflozin og metformin, når det blir gitt som Segluromet tabletter, er sammenlignbare med dem som er rapportert for de individuelle tablettene. Mat hadde ingen betydningsfull effekt på AUC_{inf} for ertugliflozin eller metformin, men reduserte gjennomsnittlig C_{max} for ertugliflozin med ca. 41 % og C_{max} for metformin med ca. 29 %, sammenlignet med fastende tilstand.

Ertugliflozin er et substrat for transportørene P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP).

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for ertugliflozin ved steady state etter en intravenøs dose er 86 l. Plasmaproteinbinding av ertugliflozin er 93,6 % og er uavhengig av plasmakonsentrasjonen til ertugliflozin. Plasmaproteinbindingen endres ikke i betydelig grad hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Konsentrasjonsforholdet blod/plasma for ertugliflozin er 0,66.

Ertugliflozin er ikke et substrat for organiske aniontransportører (OAT1, OAT3), organiske kationtransportører (OCT1, OCT2) eller organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformasjon

Metabolisme er den primære clearance-mekanismen for ertugliflozin. Den viktigste metabolske reaksjonsveien for ertugliflozin er UGT1A9- og UGT2B7-mediert O-glukuronidering til to glukuronider som er farmakologisk inaktive ved klinisk relevante konsentrasjoner. CYP-mediert (oksidativ) metabolisme av ertugliflozin er minimal (12 %).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk plasma-clearance etter en intravenøs dose på 100 mikrogram var 11 l/time. Gjennomsnittlig halveringstid hos pasienter med type 2-diabetes og normal nyrefunksjon ble, på grunnlag av den farmakokinetiske populasjonsanalysen, estimert til 17 timer. Etter administrering av en oral oppløsning med [¹⁴C]-ertugliflozin til friske personer var henholdsvis ca. 41 % og 50 % av den legemiddelrelaterte radioaktiviteten eliminert i feces og urin. Bare 1,5 % av gitt dose ble utskilt som uendret ertugliflozin i urin og 34 % som uendret ertugliflozin i feces. Dette skyldes sannsynligvis utskillelse av glukuronidmetabolitter fra galleblæren og påfølgende hydrolyse til modersubstansen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en klinisk farmakologistudie i fase 1 med pasienter med type 2-diabetes og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslått ved eGFR) var gjennomsnittlig økning i AUC for ertugliflozin $\leq 1,7$ ganger etter en enkeltdose med ertugliflozin 15 mg, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Disse økningene i AUC for ertugliflozin er ikke ansett å være av klinisk betydning. Det

var ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i C_{\max} for ertugliflozin blant de ulike nyrefunksjonsgruppene. Utskillelsen av glukose i urin over 24 timer avtok med økende alvorlighetsgrad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Plasmaproteinbindingen av ertugliflozin var upåvirket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Moderat nedsatt leverfunksjon (basert på Child-Pugh-klassifisering) resulterte ikke i økt eksponering for ertugliflozin. AUC for ertugliflozin ble redusert med ca. 13 % og C_{\max} ble redusert med ca. 21 % sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Denne reduksjonen i ertugliflozineksponering er ikke ansett å være av klinisk betydning. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Plasmaproteinbindingen av ertugliflozin var upåvirket hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Det er ikke gjennomført studier med ertugliflozin hos pediatriske pasienter.

Effekter på alder, kroppsvekt, kjønn og rase

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse har alder, kroppsvekt, kjønn og rase ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til ertugliflozin.

Legemiddelinteraksjoner

Vurdering av ertugliflozin in vitro

Ertugliflozin og ertugliflozینگlukuronider verken hemmet eller inaktiverte CYP-ene 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eller 3A4 i *in vitro*-studier og induserte ikke CYP-ene 1A2, 2B6 eller 3A4. Ertugliflozin og ertugliflozینگlukuronider hemmet ikke aktiviteten til UGT-ene 1A6, 1A9 eller 2B7 *in vitro*. Ved høyere konsentrasjoner, som ikke er av klinisk relevans, var ertugliflozin en svak hemmer av UGT-ene 1A1 og 1A4 *in vitro*. Ertugliflozینگlukuronider hadde ingen effekt på disse isoformene. Det er generelt lite sannsynlig at ertugliflozin påvirker farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler som elimineres av disse enzymene.

Ertugliflozin eller ertugliflozینگlukuronider hemmer ikke transportørene P-gp, OCT2, OAT1 eller OAT3 i betydelig grad ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Det er generelt lite sannsynlig at ertugliflozin påvirker farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler som er substrat for disse transportørene.

Metformin

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av en tablett med 500 mg metforminhydroklorid gitt under fastende betingelser er ca. 50–60 %. Studier der man brukte orale enkeltdoser med metforminhydrokloridtabletter på 500 mg til 1500 mg og 850 mg til 2550 mg, indikerer at det er manglende doseproporsjonalitet med økende doser, som skyldes redusert absorpsjon fremfor endret utskillelse. Ved vanlige kliniske doser og doseringsintervaller for metforminhydrokloridtabletter oppnås steady state-plasmakonsentrasjon for metformin innen 24–48 timer og ligger generelt på $< 1 \mu\text{g/ml}$. Maksimalt plasmanivå av metformin var ikke høyere enn $5 \mu\text{g/ml}$ i kontrollerte kliniske studier med metformin, selv ved maksimale doser.

Mat reduserer graden av og forsinker absorpsjonen av metformin, som vist ved ca. 40 % lavere gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{\max}), 25 % lavere areal under plasmakonsentrasjons-/tids-kurven (AUC) og 35 minutters forlengelse av tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{\max}) etter administrering av en enkelt 850 mg tablett med metformin sammen med mat, sammenlignet med den samme tablettstyrken gitt fastende. Den kliniske relevansen av denne effekten er ikke kjent.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d) for metformin etter en enkelt oral dose med 850 mg metforminhydrokloridtabletter var i gjennomsnitt 654 ± 358 l. Plasmaproteinbindingsgraden for metformin er ubetydelig. Metformin fordeler seg i erytrocytter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urinen. Ingen metabolitter er blitt funnet hos mennesker.

Utskillelse

Renal clearance er ca. 3,5 ganger høyere enn kreatinin-clearance, noe som indikerer at tubulær sekresjon er den største eliminasjonsveien for metformin. Etter oral administrering er ca. 90 % av absorbert legemiddel utskilt via den renale eliminasjonsveien innen de første 24 timene.

Halveringstiden i plasma er ca. 6,2 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er halveringstiden for metformin i plasma og blod forlenget og renal clearance er redusert i forhold til reduksjonen i eGFR (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke gjennomført farmakokinetiske studier med metformin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Effekt av alder, kroppsvekt, kjønn og rase

Begrensede data fra kontrollerte, farmakokinetiske studier med metformin hos friske eldre personer antyder at total plasma-clearance for metformin er redusert, at halveringstiden er forlenget og at C_{max} er økt, sammenlignet med friske, unge personer. Ut fra disse dataene ser det ut til at den farmakokinetiske forandringen for metformin med økende alder primært skyldes endret nyrefunksjon.

Farmakokinetiske parametre for metformin var ikke signifikant forskjellige mellom normale personer og pasienter med type 2-diabetes, når de ble analysert med hensyn på kjønn. I kontrollerte, kliniske studier hos pasienter med type 2-diabetes var den antihyperglykemiske effekten av metformin sammenlignbar hos menn og kvinner.

Det er ikke gjennomført studier av farmakokinetiske parametre for metformin med hensyn på rase. I kontrollerte, kliniske studier med metformin hos pasienter med type 2-diabetes var den antihyperglykemiske effekten sammenlignbar hos hvite (n=249), svarte (n=51) og personer med spansk opprinnelse (n=24).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale.

Generell toksisitet

Ertugliflozin

Det ble gjennomført orale toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder i opptil henholdsvis 13, 26 og 39 uker. Tegn på toksisitet som ble ansett som skadelige ble generelt observert ved eksponeringer ≥ 77 ganger human ubundet eksponering (AUC) ved maksimal anbefalt human dose (MAHD) på 15 mg/dag. Det meste av toksisiteten var i overensstemmelse med farmakologi relatert til utskillelse av glukose via urin, og inkluderte redusert kroppsvekt og kroppsfett, økt matinntak, diaré, dehydrering, redusert serumglukose og økninger i andre serumparametre som reflekterer økt proteinmetabolisme, glukoneogenese og elektrolyttubalanse, og urinforandringer som polyuri, glukosuri og kalsiuri. Mikroskopiske forandringer relatert til glukosuri og/eller kalsiuri, som

bare ble observert i gnagere, inkluderte dilatasjon av renale tubuli, hypertrofi av zona glomerulosa i binyrene (rotter) og forstørret trabekulært bein (rotter). Bortsett fra emese ble det ikke sett skadelig toksisitet hos hunder som fikk 379 ganger human ubundet eksponering (AUC) ved MAHD 15 mg/dag.

Karsinogenese

Ertugliflozin

I den 2 år lange karsinogenitetsstudien hos mus ble ertugliflozin gitt i doser på 5, 15 og 40 mg/kg/dag via oral sonde. Det ble ikke sett ertugliflozinrelaterte neoplastiske funn ved doser opptil 40 mg/kg/dag (ca. 41 ganger human ubundet eksponering ved MAHD på 15 mg/dag, basert på AUC). I den 2 år lange karsinogenitetsstudien hos rotter ble ertugliflozin gitt i doser på 1,5; 5 og 15 mg/kg/dag via oral sonde. Ertugliflozinrelaterte neoplastiske funn ved dosering 15 mg/kg/dag inkluderte en økt insidens av benign feokromocytom i binyremargen hos hannrotter. Dette funnet ble sett i sammenheng med karbohydratmalabsorpsjon som medførte endret kalsiumhomeostase og ble ikke ansett som relevant for human risiko. Nivået for ingen observerte effekter (NOEL) for neoplasi var 5 mg/kg/dag (ca. 16 ganger human ubundet eksponering ved MAHD på 15 mg/dag).

Metformin

Det er gjennomført langtidsstudier på karsinogenitet hos rotter (doseringsvarighet på 104 uker) og mus (doseringsvarighet på 91 uker) ved doser opptil og inkludert henholdsvis 900 mg/kg/dag og 1500 mg/kg/dag. Disse dosene var ca. fire ganger maksimal anbefalt human daglig dose på 2000 mg, basert på sammenligning av arealet av kroppsoverflaten. Det ble ikke funnet bevis for karsinogenitet med metformin verken hos hann- eller hunnmus. Tilsvarende ble det ikke sett tumorogent potensiale med metformin hos hannrotter. Det var imidlertid økt insidens av godartede uterine stromale polypper hos hunnrotter behandlet med doser på 900 mg/dag.

Mutagenese

Ertugliflozin

Ertugliflozin var ikke mutagen eller klastogen med eller uten metabolsk aktivering i den mikrobielle reversible mutasjonsanalysen, cytogenetisk analyse (humane lymfocytter) *in vitro* og i mikronukleusassay hos rotte *in vivo*.

Metformin

Det var ingen bevis på mutagent potensiale av metformin i følgende *in vitro*-tester: Ames test (*S. typhimurium*), genmutasjonstest (lymfoceller fra mus) eller test på kromosomavvik (humane lymfocytter). Resultatene fra *in vivo* mikrokjernetest hos mus var også negative.

Reproduksjonstoksikologi

Ertugliflozin

I studien av fertilitet og embryonal utvikling hos rotte, fikk hann- og hunnrotter ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Det ble ikke sett effekter på fertilitet ved doser på 250 mg/kg/dag (ca. 386 ganger human ubundet eksponering ved MAHD på 15 mg/dag basert på AUC-sammenligninger). Ertugliflozin hadde ingen negativ effekt på utviklingen hos rotter og kaniner ved maternell eksponering som var henholdsvis 239 og 1069 ganger human eksponering ved klinisk dose på 15 mg/dag, basert på AUC. Ved maternell toksisk dose hos rotter (250 mg/kg/dag) ble det sett lavere føtal overlevelse og høyere insidens av visceral misdannelse ved maternell eksponering som var 510 ganger maksimal klinisk dose på 15 mg/dag.

I den pre-og postnatale utviklingsstudien ble det observert redusert postnatal vekst og utvikling hos rotter som fikk ertugliflozin \geq 100 mg/kg/dag (estimert som 239 ganger human eksponering ved maksimal klinisk dose på 15 mg/dag, basert på AUC) fra dag 6 av drektigheten til dag 21 av dieperioden. Kjønnsmodningen var forsinket hos begge kjønn ved doser på 250 mg/kg/dag (estimert 620 ganger MAHD på 15 mg/dag, basert på AUC).

Da ertugliflozin ble gitt til rotteunger fra dag 21 til dag 90 etter fødsel, en periode av den renale utviklingen som tilsvarer sent andre og tredje trimester av humant svangerskap, ble det observert økt nyrevekt, dilatasjon av renal pelvis og tubuli, og renal tubulær mineralisering ved eksponering 13 ganger maksimal klinisk dose på 15 mg/dag, basert på AUC. Ved eksponering 817 ganger MAHD på 15 mg/dag, basert på AUC, ble det observert effekter på bein (kortere femur, større trabekulært bein i femur) i tillegg til effekter som forsinket pubertet. Effektene på nyre og bein ble ikke fullstendig reversert 1 måned etter avsluttet behandling.

Metformin

Fertiliteten til hann- og hunnrotter var upåvirket av metformin gitt i doser opptil 600 mg/kg/dag, noe som er ca. tre ganger maksimal anbefalt human daglig dose basert på sammenligning av arealet av kroppsoverflaten. Metformin påvirket ikke det utviklingsmessige utfallet i negativ retning da det ble gitt til rotter og kaniner i doser opptil 600 mg/kg/dag. Dette representerer en eksponering på henholdsvis ca. 2 og 6 ganger eksponeringen ved maksimal anbefalt human dose på 2000 mg, basert på sammenligning av arealet av kroppsoverflaten for rotter og kaniner. Påvisning av føtale konsentrasjoner viste en delvis placentabariere for metformin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

povidon K29-32 (E1201)
mikrokrystallinsk cellulose (E460)
krospovidon (E1202)
natriumlaurylsulfat (E487)
magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter og Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

hypromellose (E464)
hydroksypropylcellulose (E463)
titandioksid (E171)
rødt jernoksid (E172)
gult jernoksid (E172)
svart jernoksid (E172)
karnaubavoks (E903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter og Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

hypromellose (E464)
hydroksypropylcellulose (E463)
titandioksid (E171)
rødt jernoksid (E172)
karnaubavoks (E903)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av alu/PVC/PA/alu.

Pakninger med 14, 28, 56, 60, 168 og 180 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterbrett og flerpakninger som inneholder 196 (4 pakninger med 49) filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterbrett..

Pakninger med 30x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1265/001
EU/1/18/1265/002
EU/1/18/1265/003
EU/1/18/1265/004
EU/1/18/1265/005
EU/1/18/1265/006
EU/1/18/1265/007
EU/1/18/1265/029

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1265/008
EU/1/18/1265/009
EU/1/18/1265/010
EU/1/18/1265/011
EU/1/18/1265/012
EU/1/18/1265/013
EU/1/18/1265/014
EU/1/18/1265/030

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1265/015
EU/1/18/1265/016
EU/1/18/1265/017
EU/1/18/1265/018
EU/1/18/1265/019
EU/1/18/1265/020
EU/1/18/1265/021
EU/1/18/1265/031

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1265/022
EU/1/18/1265/023
EU/1/18/1265/024
EU/1/18/1265/025
EU/1/18/1265/026
EU/1/18/1265/027
EU/1/18/1265/028
EU/1/18/1265/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 2018

10. OPPDATERINGSDATO

25. oktober 2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>