

▼ 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

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter
Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 28 mg laktose (som monohydrat).

Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 85 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, 6,4 × 6,6 mm, triangelformede, filmdrasjerte tabletter merket med «701» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter

Røde, 9,0 × 9,4 mm, triangelformede, filmdrasjerte tabletter merket med «702» på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Steglatro er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:

- som monoterapi når metformin er ansett som uegnet som følge av intoleranse eller kontraindikasjoner.
- som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

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 startdose er ertugliflozin 5 mg en gang daglig. Hos pasienter som tolererer ertugliflozin 5 mg en gang daglig, kan dosen økes til 15 mg en gang daglig dersom det er behov for ytterligere glykemisk kontroll.

Når ertugliflozin 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).

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

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør den tas så snart pasienten husker det. Pasienter bør ikke ta to doser med Steglatro på samme dag.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før oppstart med Steglatro og deretter regelmessig (se pkt. 4.4).

Oppstart med dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) mindre enn 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl mindre enn 45 ml/min (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med en eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m² bør behandlingen med Steglatro starte på 5 mg og opptitreres til 15 mg til behovet for å oppnå glykemisk kontroll er nådd.

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).

Behandlingen med Steglatro bør avsluttes når eGFR er vedvarende mindre enn 30 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende mindre enn 30 ml/min.

Steglatro bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, med terminal nyresykdom (ESRD) eller som er i dialyse fordi det ikke finnes kliniske data som støtter effektivitet hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av ertugliflozin er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ertugliflozin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og er ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering av ertugliflozin er ikke nødvendig på bakgrunn av alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør tas i betraktning (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Steglatro bør tas oralt en gang daglig om morgenen, med eller uten mat. Ved svelgevansker kan tablettene deles eller knuses da dette er en tablett med direkte frisetting.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Hypotensjon/volumdepleksjon

Ertugliflozin forårsaker osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter oppstart med Steglatro (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 Steglatro bør volumstatus vurderes og på indikasjon også korrigeres. Pasienten bør kontrolleres for tegn og symptomer etter behandlingsstart.

Som følge av virkningsmekanismen til ertugliflozin, induserer det 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 ertugliflozin bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

Diabetisk ketoacidose (DKA)

Sjeldne tilfeller av DKA, inkludert livstruende og dødelige tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med natriumglukose-kotransportør 2 (SGTL2)-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 ertugliflozin 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 ertugliflozin kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med ertugliflozin 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 insulindose 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 ertugliflozin hos pasienter med type 1-diabetes er ikke fastslått, og ertugliflozin 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 kardiiovaskulær, utfallslangtidsstudie, VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), en studie hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiiovaskulær 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 placebogrupeer. 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.

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).

Steglatro skal ikke initieres hos pasienter med eGFR mindre enn 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl mindre enn 45 ml/min. Som følge av redusert effekt skal Steglatro seponeres når eGFR er vedvarende mindre enn 30 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende mindre enn 30 ml/min.

Overvåkning av nyrefunksjonen er anbefalt som følger:

- Før initiering med ertugliflozin og regelmessig under behandlingen (se pkt. 4.2).
- Hyppigere hos pasienter med eGFR mindre enn 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl mindre enn 60 ml/min.

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 ertugliflozin (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 pyelonefritt 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 Steglatro 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. 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).

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 vil pasienter som tar Steglatro 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 SGLT2-hemmere. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Laktose

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

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 sulfonylurea, 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 ertugliflozin (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 reduksjonen 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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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). Steglatro 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. Ertugliflozin gjenfinnes i melk til lakterende rotter og hadde effekt på avkom fra lakterende rotter. Farmakologisk medierte effekter ble observert hos juvenile rotter (se pkt. 5.3). Da modningen av humane nyre skjer *in utero* og i løpet av de første 2 leveårene, når eksponering via amming kan forekomme, kan risiko for nyfødte/spedbarn ikke utelukkes. Steglatro bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ertugliflozin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot risikoen for hypoglykemi når Steglatro 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

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 som evaluerte Steglatro 5 mg og 15 mg

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 utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger fra placebo- og aktiv komparatorkontrollerte kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring

Organklassesystem Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner*. [†] Urinveisinfeksjoner [†]
Vanlige	Candidabalanitt og andre genitale soppinfeksjoner hos menn*. [†]
Ikke kjent	Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi*. [†]
Sjeldne	Diabetisk ketoacidose*. [†]
Karsykdommer	
Vanlige	Volumdepleksjon*. [†]
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Økt urinering [‡]
Mindre vanlige	Dysuri, økt blodkreatinin / redusert glomerulær filtrasjonshastighet [†]
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Vulvovaginal pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tørste [§]
Undersøkelser	
Vanlige	Endrede serumlipider [¶] , økt hemoglobin ^{**} , økt BUN ^{¶¶} ,

* Se pkt. 4.4.

[†] For ytterligere informasjon, se avsnittene under.

[‡] Inkluderer: pollakiuri, sykkelig trang til vannlating («micturition urgency»), polyuri, økt urinmengde og nokturi.

[§] 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 total kolesterol 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 %.

^{**} 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 %).

^{¶¶} Andelen pasienter med enhver forekomst av BUN (blod urea nitrogen/karbamid i blodet)-verdier ≥ 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 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 ≥ 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

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

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

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

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, vulvovaginitt) 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 samlingen 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

Enkeltdoser 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.

I tilfelle overdosering, gjennomfør vanlige støttende tiltak (f.eks. fjerne uabsorbert materiale fra magetarmkanalen, foreta klinisk overvåking og start støttende behandling), i henhold til pasientens kliniske status. Fjerning av ertugliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, ATC-kode: A10BK04.

Virkningsmekanisme

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.

Farmakodynamiske effekter

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.

Ertugliflozin er undersøkt som monoterapi og i kombinasjon med metformin, sitagliptin, en sulfonylurea, insulin (med eller uten metformin), metformin pluss sitagliptin, metformin pluss en sulfonylurea og sammenlignet med en sulfonylurea (glimepirid). Ertugliflozin er også undersøkt hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og moderat nedsatt nyrefunksjon.

Glykemisk effekt og sikkerhet av ertugliflozin er undersøkt i 7 randomiserte, dobbeltblinde, placebo- og aktiv komparator-kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase 3 med 4863 pasienter med type 2-diabetes, inkludert en studie hos 468 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Rasefordelingen var 76,8 % hvite, 13,3 % asiater, 5,0 % svarte og 4,8 % andre. Pasienter med spansk eller latinamerikansk opprinnelse utgjorde 24,2 % av populasjonen. Gjennomsnittsalder til pasientene var 57,8 år (variasjon fra 21 år til 87 år), med 25,8 % av pasientene ≥ 65 år og 4,5 % ≥ 75 år.

Det er i tillegg gjennomført en kardiovaskulær utfallsstudie (VERTIS CV). I VERTIS CV ble det inkludert 8246 pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom, inkludert 1776 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. VERTIS CV inkluderte også substudier for å vurdere glykemisk effekt og sikkerhet av ertugliflozin gitt som tillegg til annen glykemisk behandling.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

Totalt 461 pasienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med diett og fysisk aktivitet, deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin gitt som monoterapi. Pasientene, som ikke fikk noen antihyperglykemisk basisbehandling, ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang daglig (se tabell 2).

Tabell 2: Resultater i uke 26 fra en placebokontrollert studie med Steglatro gitt som monoterapi*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Baseline (gjennomsnitt)	8,2	8,4	8,1
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,8	-1,0	0,2
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Kroppsvekt (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Baseline (gjennomsnitt)	94,0	90,6	94,2
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

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

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, tidligere antihyperglykemisk medisiner, eGFR ved baseline og interaksjon 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 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 3).

Tabell 3: Resultater i uke 26 fra en placebokontrollert studie med Steglatro brukt i kombinasjon med metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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).

Aktivt kontrollert studie av 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 komparatorkontrollert multisenterstudie over 52 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin. Pasientene, som fikk metformin monoterapi (≥ 1500 mg/dag), ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller glimepirid gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin. Glimepirid ble initiert med 1 mg/dag og opptitrert til maksimal dose på 6 eller 8 mg/dag (avhengig av maksimal godkjent dose i hvert land), maksimal tolerert dose eller nedtitrert for å unngå eller for å håndtere hypoglykemi. Gjennomsnittlig daglig dose med glimepirid var 3,0 mg (se tabell 4).

Tabell 4: Resultater i uke 52 fra en aktivt kontrollert studie som sammenlignet Steglatro med glimepirid som tilleggsbehandling til pasienter som var utilstrekkelig kontrollert med metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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
Endring 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.

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 5).

Tabell 5: Resultater i uke 26 fra en faktoriell studie med Steglatro og sitagliptin gitt som kombinert tilleggshandling med metformin, sammenlignet med enkeltkomponentene gitt alene*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + sitagliptin 100 mg	Steglatro 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
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)
Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Steglatro 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 tilleggshandling 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 6).

Tabell 6: Resultater i uke 26 fra en add-on-studie av Steglatro i kombinasjon med metformin og sitagliptin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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).

Kombinasjonsbehandling med ertugliflozin og sitagliptin

Totalt 291 pasienter med type 2-diabetes som ikke var tilstrekkelig kontrollert med diett og fysisk aktivitet deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med sitagliptin. Pasientene, som ikke fikk noen antihyperglykemisk basisbehandling, ble randomisert til ertugliflozin 5 mg eller ertugliflozin 15 mg i kombinasjon med sitagliptin (100 mg) eller placebo en gang daglig (se tabell 7).

Tabell 7: Resultater i uke 26 fra en kombinasjonsstudie av ertugliflozin og sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Baseline (gjennomsnitt)	8,9	9,0	9,0
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] og 95 % KI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Kroppsvekt (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Baseline (gjennomsnitt)	90,8	91,3	95,0
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N inkluderer alle pasienter som fikk minst en dose med studielegemiddel og som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid og interaksjon 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 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 8).

Tabell 8: Resultater i uke 18 fra en add-on-studie av Steglatro i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin) hos pasienter med type 2-diabetes mellitus*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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)
Kroppsvikt (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 multippel 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 9).

Tabell 9: Resultater i uke 18 fra en add-on-studie av Steglatro i kombinasjon med metformin og en sulfonylurea hos pasienter med type 2-diabetes mellitus*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 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).

Moderat nedsatt nyrefunksjon

Placebokontrollert studie over 26 uker

Effekten av ertugliflozin ble også separat vurdert i en dedikert studie hos diabetespasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (468 pasienter med eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m²).

Endringene i minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI) fra baseline for HbA1c var henholdsvis -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) og -0,41 (-0,56; -0,27) i gruppene som fikk placebo, ertugliflozin 5 mg og ertugliflozin 15 mg. Reduksjonene i HbA1c i ertugliflozinarmene var ikke signifikant forskjellig fra placebo. Den prespesifiserte analysen av glykemisk effekt ble konfundert ved samtidig bruk av et forbudt antihyperglykemisk legemiddel. I en påfølgende analyse, der personene som hadde brukt det forbudte legemidlet var ekskludert, ble ertugliflozin 5 mg og 15 mg forbundet med placebokorrigerede reduksjoner i HbA1c på henholdsvis -0,14 (-0,36; 0,08) og -0,33 (-0,55; -0,11).

Placebokontrollert studie over 18 uker

I VERTIS CV-studien hadde 1776 pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m²). Blant disse hadde 1319 pasienter en eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², hvorav 879 pasienter var eksponert til ertugliflozin (se tabell 10) og 457 pasienter hadde eGFR ≥ 30 til < 45 ml/min/1,73 m², hvorav 299 pasienter var eksponert til ertugliflozin.

Tabell 10: Resultater i uke 18 av behandling med Steglatro hos pasienter med type 2-diabetes mellitus og kardiovaskulær sykdom med eGFR ≥ 45 til <60 ml/min/1,73 m²* ved baseline

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Baseline (gjennomsnitt)	8,2	8,2	8,2
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Kroppsvekt (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Baseline (gjennomsnitt)	92,1	92,5	92,3
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

* 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.

Hos pasienter med en eGFR ≥ 30 til <45 ml/min/1,73 m², var endringen i HbA1c-reduksjon fra baseline til uke 18 signifikant forskjellig ved sammenligning av placebo og ertugliflozin 5 mg, men ikke signifikant forskjellig ved sammenligning av placebo og ertugliflozin 15 mg.

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 førte til signifikant større reduksjoner i FPG sammenlignet med sitagliptin eller ertugliflozin gitt alene, eller placebo. Kombinasjonen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg og sitagliptin førte til gradvis økende FPG-reduksjoner på 0,46 mmol/l til 0,65 mmol/l sammenlignet med ertugliflozin gitt alene, eller 1,02 mmol/l til 1,28 mmol/l sammenlignet med sitagliptin gitt alene. De placebokorrigerte reduksjonene av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombinasjon med sitagliptin var 2,16 mmol/l og 2,56 mmol/l.

Effekt hos pasienter med HbA1c ≥ 8 % ved baseline

I monoterapistudien som ble gjennomført med diett og fysisk aktivitet som basisbehandling hos pasienter med HbA1c 7-10,5 % ved baseline, hadde undergruppen av pasienter med HbA1c ≥ 8 % ved baseline placebokorrigerte reduksjoner i HbA1c på henholdsvis 1,11 % og 1,52 % ved bruk av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg.

I studien av ertugliflozin gitt som tillegg til 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.

Postprandial glukose (PPG)

I monoterapistudien førte ertugliflozin 5 mg og 15 mg til statistisk signifikante placebokorrigerte reduksjoner i 2-timers PPG på 3,83 mmol/l og 3,74 mmol/l.

Blodtrykk

I tre placebokontrollerte studier over 26 uker reduserte ertugliflozin systolisk blodtrykk (SBT). For ertugliflozin 5 mg og 15 mg varierte de statistisk signifikante placebokorrigerede reduksjonene i SBT henholdsvis fra 2,9 mmHg til 3,7 mmHg og 1,7 mmHg til 4,5 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, 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-fatalt hjerteinfarkt (MI) eller ikke-fatalt hjerneslag).

For MACE var ertugliflozin ikke dårligere (non-inferior) sammenlignet med placebo (se tabell 11). 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 11 og figur 1).

Tabell 11: Analyse av MACE (stor vaskulær hendelse) og dets komponenter samt sykehusinnleggelse for hjertesvikt fra VERTIS CV-studien*

Endepunkt [†]	Placebo (N=2747)		Ertugliflozin (N=5,499)		Hasardratio vs placebo (KI) [‡]
	N (%)	Hendelsesrate (per 100 personår)	N (%)	Hendelsesrate (per 100 personår)	
MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt hjerneslag)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Ikke-fatalt myokardinfarkt	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)

Ikke-fatalt 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.

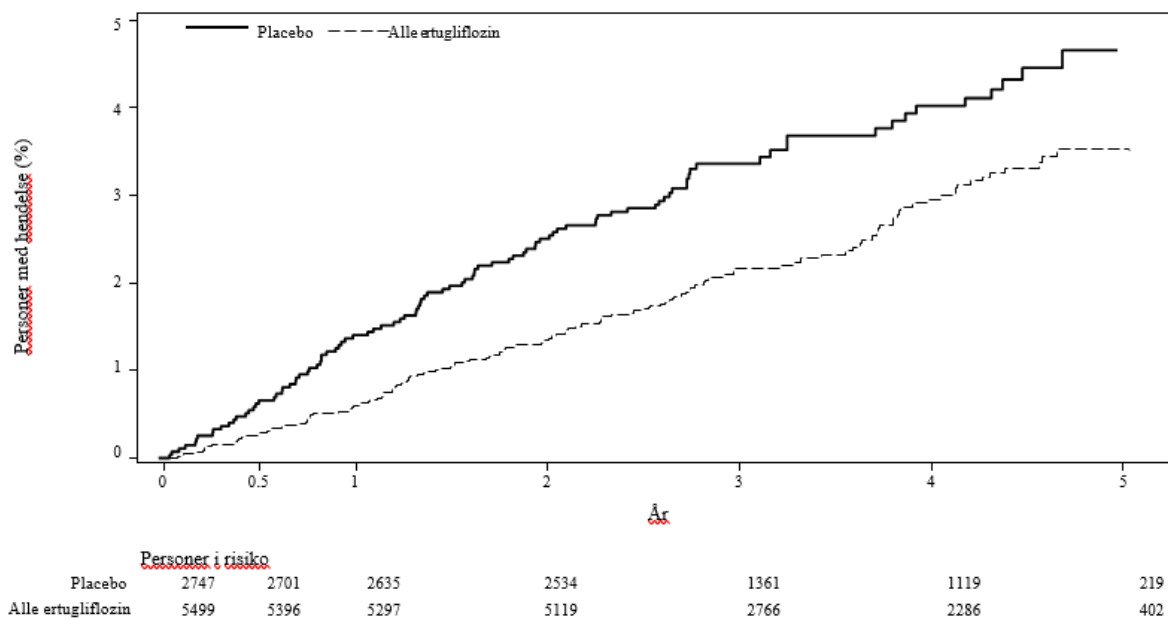
* Intent-to-treat analysesett.

[†] 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 utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ertugliflozin i en eller flere undergrupper av den pediatrik populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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.

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 plasmaclearance 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 ertugliflozingleukuronider 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.

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

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 på 15 mg/dag.

Karsinogenese

I den 2 år lange karsinogenesestudien 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).

Mutagenese

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

Reproduksjonstoksikologi

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 ≥ 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoff

Tablettkjerne

mikrokrystallinsk cellulose (E460)
laktosemonohydrat
natriumstivelseglykolat (type A)
magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

hypromellose 2910/6 (E464)
laktosemonohydrat
makrogol 3350 (E1521)
triacetin (E1518)
titandioksid (E171)
rødt jernoksid (E172)

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.

14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger.

30 × 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger.

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)

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1267/001

EU/1/18/1267/002

EU/1/18/1267/003

EU/1/18/1267/004

EU/1/18/1267/005

EU/1/18/1267/006

EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2018

10. OPPDATERINGSDATO

22. oktober 2021

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