

▼ 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

Steglujan 5 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
Steglujan 15 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Steglujan 5 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinfosfatmonohydrat).

Steglujan 15 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinfosfatmonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Steglujan 5 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Beige, 12,0 × 7,4 mm, mandelformede, filmdrasjerte tabletter merket med «554» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Steglujan 15 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Brune, 12,0 × 7,4 mm, mandelformede, filmdrasjerte tabletter merket med «555» på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Steglujan er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:

- for å bedre glykemisk kontroll når metformin og/eller et sulfonylureapreparat (SU) og en av enkeltkomponentene til Steglujan ikke gir adekvat glykemisk kontroll
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen ertugliflozin og sitagliptin som separate tabletter

(Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for studieresultater med hensyn på kombinasjoner og effekt på glykemisk kontroll.)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose er ertugliflozin 5 mg/sitagliptin 100 mg en gang daglig. Hos pasienter som tolererer startdosen, kan dosen økes til ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg en gang daglig, dersom det er behov for ytterligere glykemisk kontroll.

Pasienter som behandles med ertugliflozin, og som skifter til Steglujan, kan opprettholde dosen med ertugliflozin.

Når Steglujan 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 Steglujan (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 Steglujan på samme dag.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før oppstart med Steglujan 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 Steglujan starte på 5 mg/100 mg og opptitreres til 15 mg/100 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 Steglujan bør avsluttes når eGFR er vedvarende mindre enn 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende mindre enn 45 ml/min.

Fast dosekombinasjon med ertugliflozin og sitagliptin 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 Steglujan er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Steglujan 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 Steglujan er ikke nødvendig på bakgrunn av alder. Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon. Fordi unormal nyrefunksjon kan inntreffe etter oppstart med ertugliflozin og sitagliptin er kjent for i stor grad å bli utskilt via nyrene, bør nyrefunksjonen vurderes hyppigere hos eldre pasienter. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør tas i betraktning (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Akutt pankreatitt

Bruk av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienter informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: vedvarende, alvorlige abdominalsmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) har det blitt observert at pankreatitten går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død har blitt rapportert. Hvis pankreatitt mistenkes, må behandling med Steglujan og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt blir bekreftet, skal behandlingen med Steglujan ikke startes opp igjen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med pankreatitt i anamnesen.

Hypotensjon/volumdepleksjon

Ertugliflozin forårsaker osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter oppstart med Steglujan (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 Steglujan 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 Steglujan. Midlertidig avbrudd i behandlingen med Steglujan 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 (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 Steglujan 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 Steglujan kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med Steglujan 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.

Det anbefales ikke å starte opp igjen behandling med SGLT2-hemmere hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer, med mindre en annen klar utløsende faktor er identifisert og løst.

Sikkerhet og effekt av Steglujan hos pasienter med type 1-diabetes er ikke fastslått, og Steglujan 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 placebogrupe. 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).

Steglujan 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 Steglujan seponeres når eGFR er vedvarende mindre enn 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende mindre enn 45 ml/min.

Overvåking av nyrefunksjonen er anbefalt som følger:

- Før initiering med Steglujan 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). Hypoglykemi er observert ved bruk av sitagliptin sammen med insulin eller et sulfonylureapreparat. Det kan derfor være nødvendig med en lavere dose insulin eller insulinsekretagog for å minimere risikoen for hypoglykemi ved bruk sammen med Steglujan (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 Steglujan seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter behandlet med sitagliptin er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene inkluderer anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden, inkludert Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene inntraff i løpet av de tre første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter den første dosen. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon skal behandlingen med Steglujan avsluttes. Andre potensielle årsaker for hendelsen bør vurderes, og alternativ behandling for diabetes bør initieres.

Bulløs pemfigoid

Etter markedsføring er det rapportert om bulløs pemfigoid hos pasienter behandlet med DDP-4-hemmere, deriblant sitagliptin. Dersom det er mistanke om bulløs pemfigoid, må Steglujan seponeres.

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 Steglujan i New York Heart Association (NYHA) klasse IV.

Laboratorie vurdering av urin

På grunn av virkningsmekanismen til ertugliflozin vil pasienter som tar Steglujan, 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.

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 Steglujan. Slike studier er imidlertid gjennomført med ertugliflozin og simvastatin, de individuelle virkestoffene i Steglujan.

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 sulfonylureapreparater, 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 Steglujan (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 enkelt-dose-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.

Sitagliptin

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på sitagliptin

Sitagliptin utskilles hovedsakelig uendret i urinen, og metabolisme er av liten betydning. *In vitro*-studier indikerer at CYP3A4, med bidrag fra CYP2C8, er det primære enzymet som er ansvarlig for den begrensede metabolismen av sitagliptin.

Metabolisme kan spille en mer signifikant rolle i eliminasjonen av sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (ESRD). På grunn av dette er det mulig at potente CYP3A4-hemmere (dvs. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon eller ESRD.

Interaksjonsstudier gjennomført hos pasienter med type 2-diabetes eller friske frivillige antyder at metformin og ciklosporin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sitagliptin.

Effekter av sitagliptin på andre legemidler

I legemiddelinteraksjonsstudier hadde ikke sitagliptin effekter av klinisk betydning på farmakokinetikken til følgende legemidler: metformin, rosiglitazon, glibenklamid, simvastatin, warfarin og orale antikonseptiva.

Digoksin: Sitagliptin hadde en liten effekt på plasmakonsentrasjonen til digoksin. Etter administrering av digoksin 0,25 mg sammen med sitagliptin 100 mg daglig i 10 dager økte AUC for digoksin i plasma med gjennomsnittlig 11 % og C_{max} i plasma med gjennomsnittlig 18 %. Ingen dosejusteringer av digoksin anbefales. Pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør likevel monitoreres når sitagliptin og digoksin administreres samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data fra bruk av Steglujan hos gravide kvinner. 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). Steglujan bør derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om forekomsten av Steglujan eller dets individuelle komponenter i morsmelk hos mennesker, effekt på spedbarn som ammes, eller effekt på melkeproduksjon. Det er ikke gjennomført studier med de kombinerte komponentene i Steglujan hos lakterende dyr. Erfugliflozin og sitagliptin 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. Steglujan bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Steglujan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner bør det imidlertid tas i betraktning at svimmelhet og søvnighet er rapportert for sitagliptin. I tillegg bør pasienter advares mot risikoen for hypoglykemi når Steglujan brukes sammen med insulin eller en insulinsekretagog, og den økte risikoen for bivirkninger relatert til volumdeplasjon, som postural svimmelhet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ertugliflozin og sitagliptin

Sikkerheten ved samtidig administrasjon av ertugliflozin og sitagliptin har blitt vurdert hos 990 pasienter med diabetes mellitus type 2, som ble behandlet i 26 uker i tre studier: en faktoriell studie med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombinasjon med sitagliptin 100 mg en gang daglig sammenlignet med de individuelle komponentene, en placebokontrollert studie med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg som tilleggsbehandling til sitagliptin 100 mg og metformin en gang daglig, og en placebokontrollert studie med initiell behandling med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg en gang daglig i kombinasjon med sitagliptin 100 mg en gang daglig (se pkt. 5.1). Insidens og type bivirkninger i disse tre studiene svarte til bivirkningene som er sett med ertugliflozin og er beskrevet under i tabell 1. Det ble ikke identifisert ytterligere bivirkninger i disse tre studiene som inkluderte sitagliptin 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.

Sitagliptin

Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner, har blitt rapportert. Hypoglykemi har vært rapportert ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea (4,7 %–13,8 %) og insulin (9,6 %) (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 komparatorkontrollerte kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring

Organklassesytem 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)*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni ²
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner ^{*,a,2}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi ^{*,†,1,2}
Sjeldne	Diabetisk ketoacidose ^{*,†,1}
Nevologiske sykdommer	
Vanlige Mindre vanlige	Hodepine ² Svimmelhet ²
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Ukjent	Interstitiell lungesykdom ^{a,2}
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige Ukjent Ukjent Ukjent	Forstoppelse ² Oppkast ^{a,2} Akutt pankreatitt ^{a,*,b,2} Fatal og ikke-fatal blødende og nekrotiserende pankreatitt ^{*,a,2}
Hud- og underhudsykdommer	
Mindre vanlige Ukjent Ukjent Ukjent Ukjent	Pruritus ^{a,2} Angioødem ^{a,*,2} Utslett ^{a,*,2} Urtikaria ^{a,*,2} Kutan vaskulitt ^{a,*,2}
Ukjent Ukjent	Eksfoliative hudsykdommer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom ^{a,*,2} Bulløs pemfigoid ^{a,*,2}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ukjent Ukjent Ukjent Ukjent	Artralgi ^{a,2} Myalgi ^{a,2} Ryggsmerter ^{a,2} Artropati ^{a,2}
Karsykdommer	
Vanlige	Volumdepleksjon ^{*,†,1}

Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Økt urinering ^{‡,1}
Mindre vanlige	Dysuri ¹ , økt blodkreatinin / redusert glomerulær filtrasjonshastighet ^{‡,1}
Ukjent	Nedsatt nyrefunksjon ^{a,2}
Ukjent	Akutt nyresvikt ^{a,2}
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 med ertugliflozin.

² Bivirkninger med sitagliptin.

* 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 verdier > 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 %).

^a Bivirkningene ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.

^b Se *Sitagliptin kardiovaskulær utfallsstudie (TECOS)* under.

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 ≥ 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 (27,2 %) 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 sulfonylurea 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 sulfonylurea 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 insulin, sulfonylurea 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 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 (ertugliflozin)

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.

Sitagliptin

I tillegg til bivirkningene som er nevnt i tabellen over, ble infeksjon i øvre luftveier og nasofaryngitt rapportert som bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel, med forekomst på minst 5 % og mer vanlig hos pasienter behandlet med sitagliptin. Ytterligere bivirkninger som er rapportert uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel, og som forekom hyppigere hos pasienter behandlet med sitagliptin (nådde ikke 5 %, men forekom > 0,5 % hyppigere hos pasienter som fikk sitagliptin enn i kontrollgruppen), var osteoartritt og smerter i ekstremitetene.

Noen bivirkninger ble sett hyppigere i studier med samtidig bruk av sitagliptin og andre antidiabetika enn i studier med sitagliptin gitt som monoterapi. Dette inkluderte hypoglykemi (frekvens svært vanlig i kombinasjon med sulfonylurea og metformin), influensa (vanlig ved kombinasjon med insulin (med eller uten metformin)), kvalme og oppkast (vanlig ved kombinasjon med metformin), flatulens (vanlig ved kombinasjon med metformin eller pioglitazon), forstoppelse (vanlig ved kombinasjon med sulfonylurea og metformin), perifert ødem (vanlig ved kombinasjon med pioglitazon eller ved kombinasjon med pioglitazon og metformin), somnolens og diaré (mindre vanlig ved kombinasjon med metformin) og munntørret (mindre vanlig ved kombinasjon med insulin (med eller uten metformin)).

TECOS («trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin»)

Den kardiovaskulære sikkerhetsstudien med sitagliptin (TECOS) inkluderte 7332 pasienter som ble behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig, dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²), og 7339 pasienter som ble behandlet med placebo, i en «intention-to-treat»-populasjon. Begge behandlinger ble gitt i tillegg til standardbehandling, for å oppnå regionale standarder for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Samlet forekomst av alvorlige bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin, var tilsvarende som hos pasienter som fikk placebo.

I «intention-to-treat»-populasjonen, blant pasienter som brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 2,7 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, og 2,5 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Blant pasienter som ikke brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 1,0 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, og 0,7 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Forekomsten av bekreftede hendelser med pankreatitt var 0,3 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, og 0,2 % hos pasienter som ble behandlet med placebo.

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 Steglujan, gjennomfør vanlige støttende tiltak (f.eks. fjerne uabsorbert materiale fra magetarmkanalen, foreta klinisk overvåking inkludert EKG 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 Steglujan ved hemodialyse er ikke undersøkt.

Sitagliptin

I kontrollerte kliniske forsøk med friske personer ble det gitt enkeltdoser på opptil 800 mg sitagliptin. Minimale økninger i QTc, som ikke ble ansett for å være klinisk relevant, ble observert i en studie med en dose på 800 mg sitagliptin. Det foreligger ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I flerdosestudier i fase 1 var det ingen doserelaterte kliniske bivirkninger observert med sitagliptin i doser opptil 600 mg per dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg per dag i perioder opptil 28 dager.

Sitagliptin kan bare i liten grad dialyseres. I kliniske studier ble ca. 13,5 % av dosen fjernet i løpet av hemodialysebehandling på 3 til 4 timer. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses som klinisk egnet. Det er ikke kjent om sitagliptin kan dialyseres via peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD24.

Virkningsmekanisme

Steglujan er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler med komplementerende virkningsmekanismer for å bedre hyperglykemisk kontroll hos pasienter med diabetes mellitus type 2: ertugliflozin, en SGLT2-hemmer, og sitagliptininfosfat, en DPP-4-hemmer.

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.

Sitagliptin

Sitagliptin tilhører en klasse orale antihyperglykemiske midler som kalles dipeptidylpeptidase 4-hemmere (DPP-4). Bedringen i den glykemiske kontrollen som er sett med dette legemidlet, kan være mediert ved økning av nivåene av aktive inkretinhormoner. Inkretinhormoner, inkludert glukagon-liktpetid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP), frigjøres fra tarmene i løpet av dagen, og nivåene stiger som respons på et måltid. Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP syntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen via intracellulære signalveier som involverer syklisk AMP. Det er vist at behandling med GLP-1- eller DPP-4-hemmere i dyremodeller av type 2-diabetes bedrer betacellenes respons på glukose og stimulerer insulinfrigjøringen og biosyntesen av insulin. Med høyere insulinivåer øker glukoseopptaket i vev. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen. Redusert glukagonkonsentrasjon og høyere insulinivå fører til redusert glukoseproduksjon i leveren, noe som fører til en reduksjon i blodglukosenivået. Effekten av GLP-1 og GIP er glukoseavhengig slik at når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon via GLP-1. For både GLP-1 og GIP forsterkes stimuleringen av insulinfrigjøringen når glukose øker over normal konsentrasjon. Videre svekker ikke GLP-1 den normale glukagonresponsen på hypoglykemi. Aktiviteten til GLP-1 og GIP begrenses av DPP-4-enzymet, som raskt hydrolyserer inkretinene til å produsere inaktive produkter. Sitagliptin hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via DPP-4 og øker dermed plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av GLP-1 og GIP. Ved å øke nivået av aktive inkretiner øker sitagliptin insulinfrigjøringen og reduserer glukagonnivåer på en glukoseavhengig måte. Hos pasienter med type 2-diabetes med hyperglykemi fører disse endringene i insulin- og glukagonnivåer til lavere hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. Den glukoseavhengige mekanismen for sitagliptin er forskjellig fra mekanismen til sulfonylureapreparater, som øker insulinutskillelsen selv om glukosenivået er lavt og kan føre til hypoglykemi hos pasienter med type 2-diabetes og hos friske

personer. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4 og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9 ved terapeutiske konsentrasjoner.

I en todagers studie hos friske frivillige økte sitagliptin alene konsentrasjonen av aktiv GLP-1 mens metformin alene økte konsentrasjonen av aktiv og total GLP-1 tilsvarende. Samtidig administrasjon av sitagliptin og metformin hadde en tilleggseffekt på konsentrasjonen av aktiv GLP-1. Sitagliptin, men ikke metformin, økte konsentrasjonen av aktiv GLP.

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

Glykemisk kontroll

Glykemisk effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med sitagliptin er undersøkt i 3 randomiserte, dobbeltblinde, placebo- og aktiv komparator-kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase 3 med 1985 pasienter med type 2-diabetes. Rasfordelingen på tvers av de tre studiene strakte seg fra 72,9 % til 90,4 % hvite, 0,0 % til 20,3 % asiater, 1,9 % til 4,5 % svarte og 4,8 % til 5,4 % andre. Pasienter med spansk eller latinamerikansk opprinnelse utgjorde 15,6 % til 36,1 % av populasjonen. Gjennomsnittsalder til pasientene på tvers av de tre studiene varierte fra 55,1 til 59,1 år (spredning fra 21 år til 85 år). På tvers av de tre studiene var 16,2 % til 29,9 % av pasientene ≥ 65 år og 2,3 % til 2,8 % var ≥ 75 år.

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 metforminmonoterapi (≥ 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 2).

Tabell 2: 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	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 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					
(minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* 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 3).

Tabell 3: 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 medisiner, 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 4).

Tabell 4: 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).

Fastende plasmaglukose (FPG)

I tre placebokontrollerte studier førte ertugliflozin til statistisk signifikante reduksjoner i FPG. For ertugliflozin 5 mg og 15 mg var de placebokorrigerede 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 placebokorrigerede 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 \geq 10 % ved baseline

I studien hos pasienter med HbA1c på 7,5–11 % ved baseline som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin, resulterte ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombinasjon med sitagliptin i reduksjoner i HbA1c på henholdsvis 2,35 % og 2,66 % hos undergruppen av pasienter med HbA1c \geq 10 % ved baseline, sammenlignet med henholdsvis 2,10 %; 1,30 % og 1,82 % for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og sitagliptin alene.

Postprandial glukose

Ved bruk som monoterapi førte ertugliflozin 5 mg og 15 mg til statistisk signifikante placebokorrigerede reduksjoner i 2-timers postprandiell glukose (PPG) på 3,83 mmol/l og 3,74 mmol/l.

Ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombinasjon med sitagliptin resulterte i statistisk signifikante placebo-korrigerede reduksjoner i 2-timer PPG på 3,46 og 3,87 mmol/l.

Blodtrykk

Etter 26 ukers behandling resulterte kombinasjonen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg og sitagliptin 100 mg i statistisk signifikante reduksjoner i systolisk blodtrykk (SBT), sammenlignet med sitagliptin gitt alene (henholdsvis -2,8 og -3,0 mmHg for ertugliflozin 5 mg/sitagliptin 100 mg og ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg) eller placebo (henholdsvis -4,4 og -6,4 mmHg for ertugliflozin 5 mg/sitagliptin 100 mg og ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg). Når ertugliflozin 5 mg og 15 mg ble lagt til bakgrunnsbehandling med metformin og sitagliptin, resulterte det i tillegg til statistisk signifikant placebokorrigerede reduksjoner i SBT på henholdsvis 2,9 og 3,9 mmHg.

Undergruppeanalyse

Hos pasienter med type 2-diabetes som ble behandlet med ertugliflozin i kombinasjon med sitagliptin, var forbedringene i HbA1c like på tvers av undergrupper definert ved alder, kjønn, rase og varighet av diabetes mellitus type 2.

Kardiovaskulære utfall

Ertugliflozin kardiovaskulær utfallsstudie (VERTIS CV)

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 5). 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 5 og figur 1).

Tabell 5: 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-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.

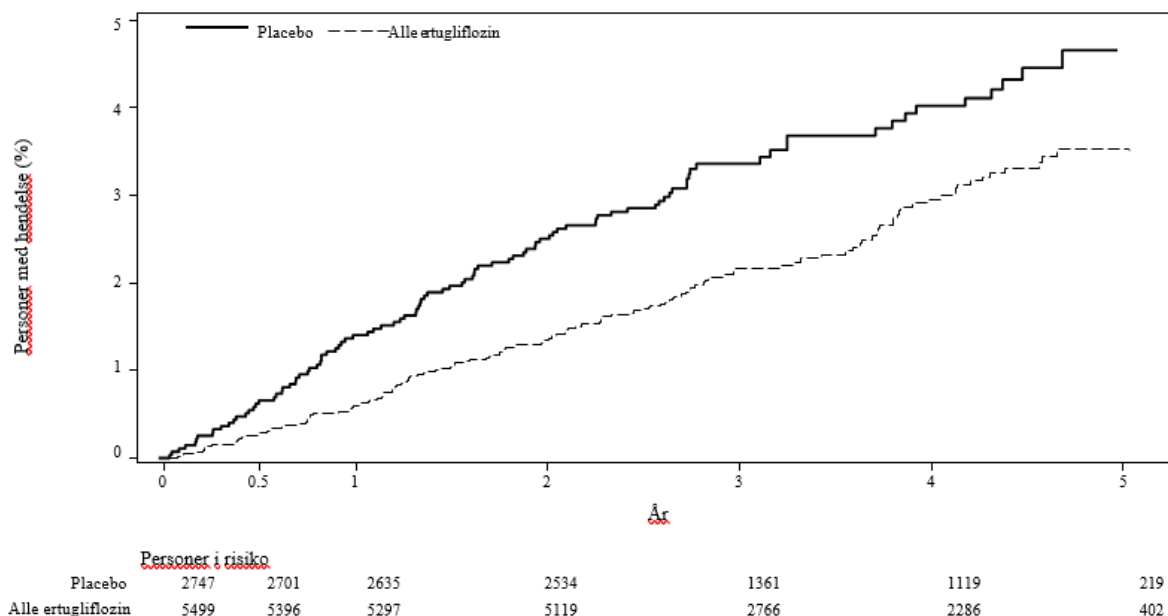
* Intent-to-treat analysesett.

[†] 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



Sitagliptin kardiovaskulær utfallsstudie (TECOS)

TECOS var en randomisert studie med 14 671 pasienter i en «intention-to-treat»-populasjon med HbA1c $\geq 6,5$ til 8,0 % med etablert kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk sitagliptin (7332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²) eller placebo (7339) i tillegg til regional standardbehandling for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Pasienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ble ikke inkludert i studien. Studiepopulasjonen besto av 2004 pasienter ≥ 75 år og 3324 pasienter med redusert nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

I løpet av studien var den totale estimerte gjennomsnittlige forskjellen (standardavvik) i HbA1c mellom sitagliptin- og placebogrupperne 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32; -0,27), $p < 0,001$. Det primære kardiovaskulære endepunktet var en samling av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter besto av først forekommende av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag, først forekommende av de individuelle komponentene av det primære sammensatte endepunktet, mortalitet av enhver årsak og sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvikt.

Risiko for store kardiovaskulære hendelser eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt var ikke økt etter en median oppfølgingstid på 3 år med bruk av sitagliptin i tillegg til standardbehandling, sammenliknet med standardbehandling uten sitagliptin hos pasienter med type 2-diabetes (se tabell 6).

Tabell 6. Hyppighet av sammensatte kardiovaskulære utfall og sekundære hovedutfall

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hasardratio (95% KI)	p-verdi [†]
	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*		
Analyse i «Intention-to-Treat»-populasjonen						
Antall pasienter	7332		7339		0,98 (0,89–	<0,001

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hasardratio (95% KI) 1,08	p- verdi [†]
	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*		
Primært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, ikke-fatal slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Sekondært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt eller ikke-fatal slag)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekondært utfall						
Kardiovaskulær død	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Alle myokardinfarkt (fatale og ikke-fatale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Alle slag (fatale og ikke-fatale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sykehusinnleggelse for ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Død uavhengig av årsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–)	0,875
Sykehusinnleggelse for hjertesvikt [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Forekomst per 100 pasientår er beregnet som $100 \times$ (totalt antall pasienter med ≥ 1 hendelse i løpet av en egnet eksponeringsperiode per totalt antall pasientår med oppfølging).

[†] Basert på en Cox-modell stratifisert på region. For sammensatte endepunkter tilsvarende p-verdiene en test av non-inferiority som søker å vise at hasardratio er mindre enn 1,3. For alle andre endepunkter tilsvarende p-verdiene en test av forskjellene i hasardrater.

[‡] Analysen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt ble ved baseline justert for tidligere hjertesvikt.

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Steglujan

Steglujan har vist å være bioekvivalent til samtidig administrering av korresponderende doser av tabletter med ertugliflozin og sitagliptin.

Effektene av et måltid med høyt fettinnhold på farmakokinetikken til ertugliflozin og sitagliptin, når det blir gitt som Steglujan tabletter, er sammenlignbare med dem som er rapportert for de individuelle tablettene. Administrasjon av Steglujan sammen med mat reduserte C_{max} til ertugliflozin med 29 %, og det hadde ingen betydningsfull effekt på AUC_{inf} for ertugliflozin eller på AUC_{inf} og C_{max} for sitagliptin.

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.

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 [14 C]-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.

Sitagliptin

Absorpsjon

Etter oral administrering av en dose på 100 mg til friske personer ble sitagliptin raskt absorbert med maksimal plasmakonsentrasjon (median T_{\max}) etter 1 til 4 timer etter inntak av dosen. Gjennomsnittlig AUC i plasma for sitagliptin var $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{t}$, og C_{\max} var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgjengelighet er ca. 87 %. Sitagliptin er blitt gitt sammen med svært fettholdige måltider uten at dette hadde noen effekt på farmakokinetikken, og Steglujan kan derfor gis med eller uten mat.

AUC i plasma for sitagliptin økte på en doseproporsjonal måte. Doseproporsjonalitet ble ikke etablert for C_{\max} og $C_{24\text{t}}$. (C_{\max} økte mer enn på en doseproporsjonal måte, og $C_{24\text{t}}$ økte mindre enn på en doseproporsjonal måte.)

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state etter en intravenøs enkeltdose på 100 mg sitagliptin til friske personer er ca. 198 l. Fraksjonen av sitagliptin som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38 %).

Biotransformasjon

Sitagliptin utskilles hovedsakelig uendret i urinen, og metabolisme er av liten betydning. Ca. 79 % av sitagliptin utskilles uendret i urinen.

Etter en oral [^{14}C]-dose med sitagliptin ble ca. 16 % av radioaktiviteten utskilt som sitagliptinmetabolitter. Spor av seks metabolitter ble oppdaget, og det forventes ikke at disse vil bidra til sitagliptins DPP-4-hemmende aktivitet i plasma. *In vitro*-studier indikerer at det primære enzymet som står for den begrensede metabolismen av sitagliptin, er CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8.

In vitro-data viste at sitagliptin ikke er en hemmer av CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6 og er ikke en inducer av CYP3A4 og CYP1A2.

Eliminasjon

Etter administrering av en oral dose [^{14}C]-sitagliptin til friske personer ble ca. 100 % av den administrerte radioaktiviteten utskilt i feces (13 %) eller urin (87 %) innen en uke etter dosering. Den tilsynelatende terminale $t_{1/2}$ etter en oral dose på 100 mg av sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres bare minimalt med flere doser. Renal clearance var ca. 350 ml/min.

Eliminasjonen av sitagliptin skjer primært via renal utskillelse og involverer aktiv tubulær sekresjon. Sitagliptin er et substrat for human organisk aniontransportør-3 (hOAT-3), som kan være involvert i den renale eliminasjonen av sitagliptin. Den kliniske relevansen av hOAT-3 i sitagliptintransport er ikke fastslått. Sitagliptin er også et substrat av P-gp, som også kan være involvert i mediering av den renale eliminasjonen av sitagliptin. Ciklosporin, en P-gp-hemmer, reduserte imidlertid ikke renal clearance av sitagliptin. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1 eller peptidtransportør 1/2

(PEPT1/2)-transportører. *In vitro* hemmer ikke sitagliptin OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) eller P-gp (opp til $250 \mu M$)-mediert transport ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. I en klinisk studie hadde sitagliptin en liten effekt på plasmadigoksinkonsentrasjonen som indikerer at sitagliptin kan være en mild hemmer av P-gp.

Legemiddelinteraksjoner

Det er ikke gjennomført legemiddelinteraksjonsstudier for Steglujan gitt sammen med andre legemidler, men slike studier er gjort for de individuelle virkestoffene.

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.

Vurdering av sitagliptin in vitro

In vitro-data antyder at sitagliptin ikke hemmer eller induserer CYP450-isoenzymer. I kliniske studier førte sitagliptin ikke til relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner *in vivo* med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og OCT. Sitagliptin kan være en mild hemmer av P-gp *in vivo*.

In vitro-transportstudier viste at sitagliptin er et substrat for P-gp og OAT3. OAT3-mediert transport av sitagliptin ble hemmet *in vitro* av probenecid, selv om risikoen for klinisk relevante interaksjoner anses for å være lav. Samtidig bruk av OAT3-hemmere er ikke evaluert *in vivo*.

Pasientkarakteristika

Farmakokinetikken til sitagliptin var som regel lik hos friske personer og hos pasienter med type 2-diabetes.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med normal nyrefunksjon spiller metabolisme, inkludert via CYP3A4, bare en liten rolle i clearance av sitagliptin. Metabolisme kan spille en mer signifikant rolle i eliminasjonen av sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (ESRD).

Sammenlignet med friske kontrollpersoner var AUC i plasma for sitagliptin økt moderat hos pasienter med $GFR \geq 45$ til < 90 ml/min. Fordi økninger i denne størrelsesorden ikke er av klinisk relevans, er det ikke nødvendig med dosejustering hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av sitagliptin er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat redusert leverfunksjon (Child-Pugh-score ≤ 9). Det foreligger ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-score > 9), men siden sitagliptin primært utskilles via nyrene, forventes det ikke at alvorlig redusert leverfunksjon vil påvirke sitagliptins farmakokinetikk.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av alder. Alder hadde ingen klinisk relevant innvirkning på sitagliptins farmakokinetikk basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data i fase 1- og

fase 2-studier. Eldre personer (65 til 80 år) hadde ca. 19 % høyere plasmakonsentrasjoner av sitagliptin sammenlignet med yngre personer.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført studier med sitagliptin gitt hos barn.

Andre pasientkarakteristika

Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn, rase eller kroppsmasseindeks (BMI). Disse karakteristikaene hadde ingen klinisk relevante effekter på sitagliptins farmakokinetikk basert på en sammensatt analyse av farmakokinetiske fase 1-data og en farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase 1- og fase 2-data.

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.

Ertugliflozin

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 \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 tilsvarende 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.

Sitagliptin

Nyre- og levertoksisitet er observert hos gnagere ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker, mens «ingen-effekt»-nivået ble funnet å være 19 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Abnormaliteter i fortennene ble sett hos rotter ved eksponeringsnivåer som var 67 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået, mens «ingen-effekt»-nivået var 58 ganger høyere basert på en studie med rotter over 14 uker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent. Forbigående behandlingsrelaterte fysiske tegn, hvorav noen som antyder nervetoksisitet, for eksempel pusting med åpen munn, sikling, hvitt, skummende oppkast, ataksi, skjelving, redusert aktivitet og/eller krum holdning, ble observert hos hunder ved eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået. I tillegg ble svært mild til mild skjelettmuskeldenering også sett histologisk ved doser som førte til systemiske eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. «Ingen-effekt»-nivået for disse funnene var ved en eksponering som var 6 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået.

Sitagliptin har ikke vist seg å være gentoksisk i prekliniske studier. Sitagliptin var ikke karsinogent hos mus. Hos rotter var det økt insidens av leveradenomer og -karsinomer ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Siden det er vist at levertoksisitet korrelerer med induksjon av hepatisk neoplasi hos rotter, var denne økte insidensen av levertumorer hos rotter sannsynligvis sekundær til kronisk levertoksisitet ved denne høye dosen. På grunn av den høye sikkerhetsmarginen (19 ganger høyere enn «ingen-effekt»-nivået for dette funnet) anses disse neoplastiske endringene ikke å være relevante for mennesker.

Ingen bivirkninger med hensyn til fertilitet ble sett hos hann- og hunnrotter som fikk sitagliptin før og i paringstiden.

I en studie av pre-/postnatal utvikling hos rotter hadde sitagliptin ingen bivirkninger.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste en svak behandlingsrelatert økt insidens av føtale ribbensmalformasjoner (manglende, hypoplastiske og bølgeformede ribben) i avkom av rotter ved systemiske eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivåene for mennesker. Maternell toksisitet ble sett hos kaniner ved eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. På grunn av de høye sikkerhetsmarginene tyder ikke disse funnene på en relevant risiko for reproduksjonen hos mennesker. Sitagliptin utskilles i betydelige mengder i morsmelken hos rotter (melk/plasma-forhold: 4:1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

mikrokrystallinsk cellulose (E460)
kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)
krysskarmellosenatrium
natriumstearylfumarat (E487)
magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering

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

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)

Steglujan 5 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1266/001

EU/1/18/1266/002

EU/1/18/1266/003

EU/1/18/1266/004

EU/1/18/1266/005

EU/1/18/1266/006

EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1266/007

EU/1/18/1266/008

EU/1/18/1266/009

EU/1/18/1266/010

EU/1/18/1266/011

EU/1/18/1266/012

EU/1/18/1266/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 2018

10. OPPDATERINGSDATO

18. november 2021

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