

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Beige, 18 x 10 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "2.5/850" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "2.5/1000" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Mørkebrune, 18 x 10 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "7.5/850" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

Røde, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "7.5/1000" på den ene side og uden prægning på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Segluromet er indiceret til voksne til behandling af type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:

- hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin som monoterapi
- i kombination med andre antidiabetika hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og disse lægemidler
- hos patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af ertugliflozin og metformin som separate tabletter.

For studieresultater vedrørende kombinationer af behandlinger, effekt på glykæmisk kontrol, kardiovaskulære hændelser og de undersøgte populationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate [GFR] \geq 90 ml/min)

Den anbefalede dosis er en tablet to gange dagligt. Dosis skal individualiseres på baggrund af patientens aktuelle regime, effekt og tolerabilitet under anvendelse af den anbefalede daglige dosis på 5 mg eller 15 mg ertugliflozin, uden at den maksimale anbefalede daglige dosis metformin overskrides.

Hos patienter med volumendepletering anbefales det at afhjælpe denne tilstand inden initiering af Segluromet (se pkt. 4.4).

Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på metformin (enten som monoterapi eller i kombination med andre antidiabetika)

Den anbefalede Segluromet startdosis bør doseres som sitagliptin 2,5 mg to gange dagligt (5 mg pr. dag) og metformin svarende til den dosis, der allerede tages. Hos patienter, der tåler en total daglig dosis ertugliflozin på 5 mg, kan dosis øges til en total daglig dosis ertugliflozin på 15 mg, hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol.

Til patienter, der skifter fra separate tabletter med ertugliflozin og metformin

Patienter, der skifter fra separate tabletter med ertugliflozin (5 mg eller 15 mg total daglig dosis) og metformin til Segluromet, skal have den samme daglige dosis ertugliflozin og metformin, som de allerede tager, eller den nærmeste terapeutisk relevante dosis metformin.

Når Segluromet anvendes sammen med insulin eller et insulinsekretionsfremkaldende stof, kan det være nødvendigt at nedsætte insulinosis eller det insulinsekretionsfremkaldende stof for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten kommer i tanke om det. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis Segluromet på samme dag.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst en gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nedsat nyrefunktion og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned (se pkt. 4.4).

Det frarådes at initiere behandling med dette lægemiddel hos patienter med GFR under 45 ml/min (se pkt. 4.4).

Da ertugliflozins glykæmisk sænkende virkning er nedsat hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og sandsynligvis er fraværende hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, skal det overvejes at tilføje andre anti-hyperglykæmiske lægemidler, hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4).

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden initiering af behandling med metformin overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Segluromet, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosiskombinationen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3 000 mg. Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Den maksimale daglige dosis er 15 mg. Behandling initieres med 5 mg. Optitreres til 15 mg efter behov for glykæmisk kontrol.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2 000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Den maksimale daglige dosis er 15 mg. Behandling initieres med 5 mg. Optitreres til 15 mg efter behov for glykæmisk kontrol.
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1 000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Det frarådes at initiere behandling.
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Ertugliflozin frarådes.

Nedsat leverfunktion

Segluromet er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre

Der er større sandsynlighed for, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion. Da der kan forekomme unormal nyrefunktion efter initiering af behandling med ertugliflozin, og da metformin vides hovedsageligt at blive udskilt via nyrerne, skal Segluromet anvendes med forsigtighed hos ældre patienter. Regelmæssig vurdering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metforminassocieret laktacidose, især hos ældre (se pkt. 4.4). Nyrefunktion og risiko for volumendepletering skal tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Segluromets sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Segluromet skal tages oralt to gange dagligt sammen med et måltid for at mindske de gastrointestinale bivirkninger, som er forbundet med metformin. I tilfælde af synkebesvær kan tabletten deles eller knuses, da det er en doseringsform med øjeblikkelig frigivelse.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktacidose, diabetisk ketoacidose.
- diabetisk prækoma;
- alvorligt nyresvigt (GFR under 30 ml/min), terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter i dialyse (se pkt. 4.4);
- akutte tilstande med risiko for ændring af nyrefunktionen såsom:
 - dehydrering
 - svær infektion
 - shock;
- akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoksi såsom:
 - hjerte- eller respirationssvigt
 - nyligt myokardieinfarkt
 - shock;
- nedsat leverfunktion;
- akut alkoholforgiftning, alkoholisme.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Segluromet bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus. Det kan øge risikoen for diabetisk ketoacidose (DKA) hos disse patienter.

Laktacidose

Laktacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktacidose.

Patienterne skal informeres om, at behandlingen med metformin i tilfælde af dehydrering (alvorlig opkastning, diarré, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Behandling med lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID [non-steroide antiinflammatoriske lægemidler]), bør initieres med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose omfatter stort alkoholforbrug, nedsat leverfunktion, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig anvendelse af lægemidler, der kan forårsage laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktacidose. Diagnostiske laboratoriefund er

nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og øget risiko for laktacidose. Behandling med Segluromet skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Ertugliflozins virkning på glykæmisk kontrol afhænger af nyrefunktionen, og den glykæmiske virkning er nedsat hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og sandsynligvis fraværende hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Behandling med Segluromet må ikke initieres hos patienter med GFR under 45 ml/min. Segluromet skal seponeres, hvis GFR vedvarende ligger under 45 ml/min.

GFR skal vurderes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2). Hyppigere monitorering af nyrefunktionen anbefales hos patienter med GFR under 60 ml/min. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Operation

Segluromet skal seponeres på tidspunktet for operationer under universel, spinal eller epidural anæstesi. Behandling må tidligst genoptages 48 timer efter operationen eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil.

Hypotension/volumendepletering

Ertugliflozin forårsager osmotisk diurese, der kan føre til intravaskulær volumenkontraktion. Der kan derfor forekomme symptomatisk hypotension efter initiering af behandling med Segluromet (se pkt. 4.8), især hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller kreatinin-clearance (CrCl) under 60 ml/min)), ældre patienter (≥ 65 år), patienter, som får diuretika, eller patienter i behandling med antihypertensiva med hypotension i anamnesen. Inden initiering af behandling med Segluromet skal volumenstatus vurderes og afhjælpes, hvis påkrævet. Patienten skal monitoreres for tegn og symptomer efter initiering af behandling.

På grund af dets virkningsmekanisme inducerer ertugliflozin en osmotisk diurese og øger serumkreatinin og nedsætter eGFR. Stigninger i serumkreatinin og fald i eGFR var større hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8).

Ved tilstande med risiko for væsketab (f.eks. mave-tarm-sygdom), anbefales nøje monitorering af volumenstatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorietest, herunder hæmatokrit) og elektrolytter hos patienter, der får ertugliflozin. Midlertidig afbrydelse af behandlingen skal overvejes, indtil væsketabet er afhjulpent.

Diabetisk ketoacidose

I kliniske studier og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af DKA, herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, der blev behandlet med SGLT2-hæmmere (natriumglucose-cotransporter-2), inklusive ertugliflozin. I en række tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ukendt, om der er større sandsynlighed for diabetisk ketoacidose ved højere doser af ertugliflozin.

Risikoen for DKA skal overvejes ved ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejtrækningsbesvær, forvirring, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks vurderes for ketoacidose, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglucoseniveau.

Behandlingen med Segluromet skal straks seponeres hos patienter med formodet eller diagnosticeret DKA.

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveaulet af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med Segluromet kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Inden initiering af behandlingen med Segluromet skal der tages højde for faktorer i patientens anamnese, der kan prædisponere for ketoacidose.

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav rest-funktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande der medfører lav fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindosis er blevet nedsat, og patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Det anbefales ikke at genoptage behandlingen med SGLT2-hæmmere hos patienter, der tidligere har haft DKA under behandling med SGLT2-hæmmere, medmindre en anden tydelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Segluromets sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og Segluromet bør ikke anvendes til behandling af patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at DKA forekommer med hyppigheden almindelig, når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

Amputationer af underekstremiteter

I et langtids-kardiovaskulært endepunktsstudie VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), et studie hos patienter med type 2-diabetes mellitus og etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom blev ikke-traumatiske amputationer af underekstremiteter (primært en tå) rapporteret med en incidens på 2% (0,57 forsøgspersoner med hændelse pr. 100 patientår), 2,1% (0,60 forsøgspersoner med hændelse pr. 100 patientår) og 1,6% (0,47 forsøgspersoner med hændelse pr. 100 patientår) for ertugliflozin 5 mg-gruppen, ertugliflozin 15 mg-gruppen og placebo-gruppen. Hændelsesraterne for amputationer af underekstremiteter var 0,75 og 0,96 *versus* 0,74 hændelser pr. 100 patientår for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og ertugliflozin 15 mg *versus* placebo. Der er observeret en stigning i antallet af amputationer af underekstremiteter (primært en tå) i kliniske langtidsstudier af type 2-diabetes mellitus med SGLT2-hæmmere. Det er ukendt, om der er tale om en klasseeffekt. Det er vigtigt at rådgive patienter med diabetes om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

Hypoglykæmi ved samtidig anvendelse af insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer

Ertugliflozin kan øge risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med insulin og/eller et insulinsekretionsfremkaldende stof, som vides at forårsage hypoglykæmi (se pkt. 4.8). Der kan derfor være behov for en lavere dosis insulin eller insulinsekretionsfremkaldende stof for at minimere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med Segluromet (se pkt. 4.2 og 4.5).

Genitale svampeinfektioner

Ertugliflozin øger risikoen for genitale svampeinfektioner. I studier med SGLT2-hæmmere havde patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen og ikke-omskårne mænd en øget sandsynlighed for at udvikle genitale svampeinfektioner (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres og behandles hensigtsmæssigt.

Urinvejsinfektioner

Udskillelse af glucose i urinen kan være forbundet med en øget risiko for urinvejsinfektioner (se pkt. 4.8). Midlertidig afbrydelse af behandlingen med ertugliflozin skal overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere. Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Segluromet seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

Ældre patienter

Ældre patienter kan have en større risiko for volumendepletering og nedsat nyrefunktion. Patienter i alderen 65 år eller derover, som blev behandlet med ertugliflozin, havde en højere incidens af bivirkninger relateret til volumendepletering sammenlignet med yngre patienter. Risikoen for metforminassocieret laktacidose stiger med patientens alder, da ældre patienter har større sandsynlighed for at få nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion end yngre patienter. I et langtids-kardiovaskulært endepunktsstudie VERTIS CV var sikkerheden og virkningen sammenlignelig for patienter i alderen 65 år og derover sammenlignet med patienter, der er under 65 år (se pkt. 4.2 og 4.8). Nyrefunktionen skal vurderes hyppigere hos ældre patienter.

Hjertesvigt

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

Laboratorieundersøgelser af urin

På grund af ertugliflozins virkningsmekanisme vil patienter, som får Segluromet, teste positive for glucose i urinen. Der skal anvendes alternative metoder til monitorering af glykæmisk kontrol.

Interferens med 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG)-analyse

Monitorering af glykæmisk kontrol med 1,5 AG-analysen frarådes, da målinger af 1,5 AG er upålidelige til vurdering af glykæmisk kontrol hos patienter, der tager SGLT2-hæmmere. Der skal anvendes alternative metoder til monitorering af glykæmisk kontrol.

B₁₂-vitaminmangel

Metformin kan reducere niveauet af B₁₂-vitamin i serum. Risikoen for et lavt B₁₂-vitaminniveau stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der er kendte for at medføre B₁₂-vitaminmangel. Ved mistanke om B₁₂-vitaminmangel (såsom anæmi eller neuropati) skal niveauet af B₁₂-vitamin i serum monitoreres. Periodisk monitorering af B₁₂-vitamin kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for B₁₂-vitaminmangel. Metforminbehandling skal fortsætte så længe, det kan tåles og ikke er kontraindiceret, og hensigtsmæssig korrigerende behandling for B₁₂-vitaminmangel gives i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsstudier med Segluromet, men sådanne studier er udført med ertugliflozin og metformin, som er de enkelte aktive stoffer i Segluromet.

Ertugliflozin

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

Ertugliflozin kan forstærke den diuretiske virkning af diuretika og kan øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer

Insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer som f.eks. sulfonylurinstoffer forårsager hypoglykæmi. Ertugliflozin kan øge risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med insulin og/eller et insulinsekretionsfremkaldende stof. Der kan derfor være behov for en lavere dosis insulin eller insulinsekretionsfremkaldende stof for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med Segluromet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på ertugliflozins farmakokinetik

Metabolisering via UGT1A9 og UGT2B7 er den primære *clearance*-mekanisme for ertugliflozin.

Interaktionsstudier udført med raske forsøgspersoner og med anvendelse af et enkeltdosisdesign tyder på, at ertugliflozins farmakokinetik ikke ændres af sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin.

Administration af flere doser rifampicin (en uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase [UGT]- og cytokrom P450 [CYP]-induktor) nedsætter arealet under koncentrationstidskurven (AUC) og maksimal plasmakoncentration (C_{max}) for ertugliflozin med henholdsvis 39% og 15%. Denne reduktion i eksponering anses ikke for klinisk relevant, og dosisjustering anbefales derfor ikke. Der forventes ingen klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Indvirkningen af UGT-hæmmere på ertugliflozins farmakokinetik er ikke undersøgt i kliniske studier, men en potentiel stigning i eksponeringen for ertugliflozin som følge af UGT-hæmning anses ikke for at være klinisk relevant.

Ertugliflozins indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Interaktionsstudier udført med raske frivillige forsøgspersoner tyder på, at ertugliflozin ikke havde klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for sitagliptin, metformin og glimepirid.

Samtidig administration af simvastatin og ertugliflozin medførte en stigning på henholdsvis 24% og 19% i AUC og C_{max} for simvastatin og en stigning på henholdsvis 30% og 16% i AUC og C_{max} for simvastatinsyre. Mekanismen for de små stigninger i simvastatin og simvastatinsyre er ukendt og sker ikke via organisk aniontransporterende-polyprotein (OATP)-hæmning ved ertugliflozin. Disse stigninger anses ikke for at være klinisk betydningsfulde.

Metformin

Samtidig anvendelse frarådes.

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion.

Iodholdige kontrastmidler

Behandling med Segluromet skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kombinationsbehandlinger, der kræver forholdsregler ved anvendelse

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller anvendelse af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Organiske kation-transportører (OCT)

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

Samtidig administration af metformin og

- Hæmmere af OCT1 (såsom verapamil) kan reducere metformins virkning.
- Induktører af OCT1 (såsom rifampicin) kan øge gastrointestinal absorption og metformins virkning.
- Hæmmere af OCT2 (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan sænke den renale elimination af metformin og derved medføre en stigning i metformins plasmakoncentration.
- Hæmmere af både OCT1 og OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan ændre virkningen og den renale elimination af metformin.

Derfor bør der udvises forsigtighed, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, når disse lægemidler administreres sammen med metformin, da metformins plasmakoncentration kan stige. Hvis det er nødvendigt, kan dosisjustering af metformin overvejes, da OCT-hæmmere/-induktører kan ændre metformins virkning.

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og monitorering af blodglucose bør udføres hyppigere især ved start af behandling med sådanne lægemidler. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det anti-hyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Segluromet til gravide kvinder.

En begrænset mængde data tyder på, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin viser ikke skadelige virkninger for graviditet, embryoets eller fosterets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Der er begrænsede data fra anvendelse af ertugliflozin til gravide kvinder. Baseret på resultater fra dyrestudier kan ertugliflozin påvirke udviklingen og modningen af nyrerne (se pkt. 5.3). Derfor bør Segluromet ikke anvendes under graviditet.

Amning

Der foreligger ingen oplysninger om tilstedeværelse af ertugliflozin i human mælk, virkningen på det ammede barn eller virkningen på mælkeproduktionen. Metformin er til stede i human brystmælk. Ertugliflozin og metformin er til stede i mælk hos diegivende rotter. Ertugliflozin medførte virkninger hos diegivende rotters afkom.

Farmakologisk medierede effekter blev observeret hos unge rotter, der fik ertugliflozin (se pkt. 5.3). Da modningen af de humane nyrer sker *in utero* og i løbet af de første 2 leveår, hvor eksponering fra amning kan finde sted, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Segluromet må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Segluromets indvirkning på fertilitet hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Der blev ikke observeret nogen virkning af ertugliflozin eller metformin på fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Segluromet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal advares om risikoen for hypoglykæmi, når Segluromet anvendes i kombination med insulin eller et insulinsekretionsfremkaldende stof og om den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering som f.eks. postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Ertugliflozin og metformin

Sikkerheden ved samtidigt administreret ertugliflozin og metformin er blevet vurderet hos 1 083 patienter med type 2-diabetes mellitus, som blev behandlet i 26 uger i en poollet analyse med to placebokontrollerede studier: ertugliflozin som tillægsbehandling til metformin og ertugliflozin som tillægsbehandling til sitagliptin og metformin (se pkt. 5.1). Incidensen og typen af bivirkninger i disse to studier var de samme som for de bivirkninger, der er set med de individuelle monoterapier ertugliflozin og metformin som beskrevet nedenfor i tabel 1.

Ertugliflozin

Ertugliflozins sikkerhed og tolerabilitet blev vurderet i 7 placebokontrollerede eller aktivt komparator-kontrollerede studier med i alt 3 409 patienter med type 2-diabetes mellitus, der blev behandlet med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg. Derudover blev ertugliflozins sikkerhed og tolerabilitet vurderet hos patienter med type 2-diabetes og etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom i VERTIS CV (se pkt. 5.1) med i alt 5 493 patienter, der blev behandlet med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, og en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 2,9 år.

Poollet analyse af placekontrollerede studier

Den primære sikkerhedsvurdering blev udført som en poollet analyse af tre 26-ugers, placebokontrollerede studier. Ertugliflozin blev anvendt som monoterapi i et studie og som tillægsbehandling i to studier (se pkt. 5.1). Disse data afspejler 1 029 patienters eksponering for ertugliflozin med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 25 uger. Patienterne fik ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gang dagligt.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i hele det kliniske program var urinvejsinfektioner, vulvovaginale svampeinfektioner og andre svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer. Alvorlig DKA forekom kun sjældent (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabel

Bivirkningerne nedenfor er inddelt efter hyppighed og systemorganklasse (SOC), og i hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Hyppighed er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede og aktivt komparatorkontrollerede kliniske studier og erfaring efter markedsføring

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Urinvejsinfektioner ^{†,1} Vulvovaginal svampeinfektion og andre svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer ^{*,†,1}
Almindelig	Balanitis candida og andre svampeinfektioner i de mandlige kønsorganer ^{*,†,1}
Ikke kendt	Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)*
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Hypoglykæmi ^{*,†,1} , B ₁₂ -vitaminunderskud/-mangel ^{*,2}
Sjælden	DKA ^{*,†,1}
Meget sjælden	Laktacidose ^{*,2}
Nervesystemet	
Almindelig	Smagsforstyrrelser ²
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Volumendepletering ^{*,†,1}
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Gastrointestinale symptomer ^{§,2}
Lever og galdeveje	
Meget sjælden	Hepatitis ² , unormal leverfunktionstest ²
Hud og subkutane væv	
Meget sjælden	Erytem ² , pruritus ² , urticaria ²
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Øget vandladning ^{¶,1}

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
Ikke almindelig	Dysuri ¹ , forhøjet indhold af kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate ^{†,1}
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	Vulvovaginal pruritus ¹
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Tørst ^{#,1}
Undersøgelser	
Almindelig	Ændrede serumlipider ^{b,1} , forhøjet hæmoglobin ^{b,1} , forhøjet urinkvælstof i blodet (BUN) ^{a,1}

¹ Bivirkninger med ertugliflozin.

² Bivirkninger med metformin.

* Se pkt. 4.4.

† Se nedenstående underafsnit for yderligere oplysninger.

§ Gastrointestinale symptomer som kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter og appetitløshed forekommer hyppigst i forbindelse med initiering af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde.

¶ Omfatter: pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, polyuri, øget urinproduktion og nykturi.

Omfatter: tørst og polydipsi.

^b Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg *versus* placebo var lav-densitet lipoprotein-kolesterol (LDL-C) 5,8% og 8,4% *versus* 3,2%; total kolesterol 2,8% og 5,7% *versus* 1,1%; dog var høj-densitet lipoprotein-kolesterol (HDL-C) 6,2% og 7,6% *versus* 1,9%. Den mediane procentvise ændring fra *baseline* for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg *versus* placebo var triglycerider -3,9% og -1,7% *versus* 4,5%.

^B Andelen af forsøgspersoner, der havde mindst 1 stigning i hæmoglobin > 2,0 g/dl, var højere i ertugliflozin 5 mg-gruppen og 15 mg-gruppen (henholdsvis 4,7% og 4,1%) sammenlignet med placebogruppen (0,6%).

^a Andelen af forsøgspersoner, der havde en forekomst af urinkvælstof i blodet (BUN) med en stigning på ≥ 50% og værdier > øvre grænseværdi (ULN), var numerisk højere i ertugliflozin 5 mg-gruppen og højere i 15 mg-gruppen (henholdsvis 7,9% og 9,8%) i forhold til placebogruppen (5,1%).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ertugliflozin

Volumendepletering

Ertugliflozin forårsager osmotisk diurese, der kan føre til intravaskulær volumenkontraktion og bivirkninger forbundet med volumendepletering. I den poolede analyse af placebokontrollerede studier var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering (dehydrering, postural svimmelhed, præsynkope, synkope, hypotension og ortostatisk hypotension) lav (< 2%) og ikke markant forskellig på tværs af ertugliflozin- og placebogrupperne. I subgruppeanalyserne i den bredere poolede analyse af fase 3-studier havde forsøgspersoner med eGFR < 60 ml/min/1,73 m², forsøgspersoner ≥ 65 år og forsøgspersoner, der fik diuretika, en højere incidens af volumendepletering i ertugliflozin-grupperne i forhold til komparatorgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4). Hos forsøgspersoner med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² var incidensen henholdsvis 5,1%, 2,6% og 0,5% for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og komparatorgruppen, og for forsøgspersoner med eGFR 45 til < 60 ml/min/1,73 m² var incidensen henholdsvis 6,4%, 3,7% og 0%.

Hypoglykæmi

I den poolede analyse af placebokontrollerede studier var incidensen af dokumenteret hypoglykæmi forhøjet for ertugliflozin 5 mg og 15 mg (5% og 4,5%) sammenlignet med placebo (2,9%). I denne population var incidensen af svær hypoglykæmi 0,4% i hver gruppe. Når ertugliflozin blev anvendt som monoterapi, var incidensen af hypoglykæmiske hændelser i ertugliflozin-grupperne 2,6% i begge grupper og 0,7% i placebogruppen. Når ertugliflozin blev givet som tillæg til metformin, var incidensen af hypoglykæmiske hændelser 7,2% i ertugliflozin 5 mg-gruppen, 7,8% i ertugliflozin 15 mg-gruppen og 4,3% i placebogruppen.

Når ertugliflozin blev givet som tillæg til metformin og sammenlignet med sulfonylurinstof, var incidensen af hypoglykæmi højere for sulfonylurinstof (27%) sammenlignet med ertugliflozin (5,6% og 8, 2% for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg).

Når ertugliflozin blev givet som tillæg til insulin med eller uden metformin i VERTIS CV-substudierne, var incidensen af dokumenteret hypoglykæmi henholdsvis 39,4%, 38,9% og 37,5% for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Når ertugliflozin blev givet som tillæg til et sulfonylurinstof, var incidensen af hypoglykæmi henholdsvis 7,3%, 9,3% og 4,2% for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Når ertugliflozin blev givet som tillæg til metformin og et sulfonylurinstof, var incidensen af hypoglykæmi henholdsvis 20%, 26,5% og 14,5% for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som fik insulin, sulfonylurinstof eller meglitinider som baggrundslægemidler, var dokumenteret hypoglykæmi henholdsvis 36%, 27% og 36% for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Diabetisk ketoacidose

I VERTIS CV blev der identificeret ketoacidose hos 19 (0,3%) ertugliflozin-behandlede patienter og hos 2 (0,1%) placebo-behandlede patienter. I 7 andre kliniske fase 3-studier i udviklingsprogrammet for ertugliflozin blev der identificeret ketoacidose hos 3 (0,1%) ertugliflozin-behandlede patienter og 0 (0%) hos patienterne i komparatorgruppen (se pkt. 4.4).

Forhøjet kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate og nyrerelaterede hændelser

Initiale gennemsnitlige stigninger i kreatinin og nedsat gennemsnitlig eGFR hos patienter, der fik ertugliflozin, var generelt forbigående under kontinuerlig behandling. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* havde større gennemsnitlige ændringer, som ikke vendte tilbage til *baseline*-niveau i uge 26; disse ændringer reverserede efter seponering af behandlingen.

I VERTIS CV blev behandling med ertugliflozin forbundet med et indledende fald i gennemsnitlig eGFR (ved uge 6, -2,7, -3,8 og -0,4 ml/min/1,73 m² i henholdsvis ertugliflozin 5 mg-gruppen, ertugliflozin 15 mg-gruppen og placebogruppen) efterfulgt af en tilbagevenden til *baseline*-niveauet. På lang sigt blev fortsat behandling med ertugliflozin forbundet med et langsommere fald i eGFR sammenlignet med placebo (op til uge 260).

I VERTIS CV var forekomsten af nyrerelaterede bivirkninger (f.eks. akut nyreskade, nedsat nyrefunktion, akut prærenal nyresvigt) henholdsvis 4,2%, 4,3% og 4,7% hos patienter, der blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo i den samlede population, og var henholdsvis 9,7%, 10% og 10,2% hos patienter, der blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo, hos patienter med eGFR fra 30 til under 60 ml/min/1,73 m².

Genitale svampeinfektioner

I den poolede analyse af tre placebokontrollerede kliniske studier forekom der svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer (f.eks. genital candidiasis, genital svampeinfektion, vaginal infektion, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis) hos henholdsvis 9,1%, 12% og 3% af kvinder, som blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Hos kvinderne forekom udtræden af studiet som følge af genitale svampeinfektioner hos henholdsvis 0,6% og 0% af patienter, der blev behandlet med ertugliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

I samme poolede analyse forekom svampeinfektioner i de mandlige kønsdele (f.eks. balanitis candida, balanopostitis, genital infektion, genital svampeinfektion) hos henholdsvis 3,7%, 4,2% og 0,4% af de mænd, der blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Svampeinfektioner i de mandlige kønsdele forekom oftere hos ikke-omskårne mænd. Hos mændene forekom udtræden af studiet som følge af genitale svampeinfektioner hos henholdsvis 0,2% og 0% af patienter, der blev behandlet med ertugliflozin og placebo. Der blev i sjældne tilfælde rapporteret om phimosis, og der blev i visse tilfælde foretaget omskæring (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

I VERTIS CV forekom urinvejsinfektioner hos henholdsvis 12,2%, 12% og 10,2% af patienterne, der blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Incidensen af alvorlige urinvejsinfektioner var henholdsvis 0,9%, 0,4% og 0,8% med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

I 7 andre kliniske fase 3-studier i udviklingsprogrammet for ertugliflozin var incidensen for urinvejsinfektioner 4% og 4,1% for ertugliflozin 5 mg-gruppen og 15 mg-gruppen og 3,9% for placebo. De fleste infektioner var lette til moderate i sværhedsgrad, og ingen alvorlige bivirkninger blev rapporteret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering med Segluromet skal de sædvanlige understøttende foranstaltninger iværksættes (f.eks. fjerne uabsorberet materiale fra mave-tarm-kanalen, anvende klinisk monitorering og igangsætte understøttende behandling) afhængigt af patientens kliniske status.

Ertugliflozin

Ertugliflozin viste ingen toksicitet hos raske forsøgspersoner ved orale enkeltdoser på op til 300 mg og ved flere doser på op til 100 mg dagligt i 2 uger. Ingen potentielle akutte symptomer eller tegn på overdosering blev identificeret. Fjernelse af ertugliflozin ved hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

Metformin

Der er forekommet overdosering af metforminhydrochlorid, herunder indtagelse af mængder på over 50 g. Der blev rapporteret hypoglykæmi i ca. 10% af tilfældene, men der er ikke fastslået årsagssammenhæng med metforminhydrochlorid. Laktacidose er blevet rapporteret hos ca. 32% af tilfældene med overdosering af metformin (se pkt. 4.4). Laktacidose er en akut medicinsk tilstand, der skal behandles på et hospital. Metformin kan dialyseres med en *clearance* på op til 170 ml/min under gode hæmodynamiske forhold. Hæmodialyse kan derfor være nyttigt til fjernelse af ophobet metformin fra patienter, hvor der er mistanke om overdosering af metformin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD23.

Virkningsmekanisme

Segluromet er en kombination af to anti-hyperglykæmiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer, der forbedrer den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: ertugliflozin, en SGLT2-hæmmer og metforminhydrochlorid, et medlem af biguanidklassen.

Ertugliflozin

SGLT2 er det dominerende transportprotein, der er ansvarlig for reabsorptionen af glucose fra det glomerulære filtrat tilbage i kredsløbet. Ertugliflozin er en potent, selektiv og reversibel hæmmer af

SGLT2. Gennem hæmning af SGLT2 nedsætter ertugliflozin reabsorption af filtreret glucose i nyrerne og sænker nyrenes grænse for glucose, så udskillelsen af glucose i urinen øges.

Metformin

Metformin er et anti-hyperglykæmisk stof, som forbedrer glucosetolerancen hos patienter med type 2-diabetes, og som sænker både basal og postprandial plasmagluose. Dets farmakologiske virkningsmekanismer er forskellige fra andre klasser af orale anti-hyperglykæmiske stoffer.

Metformin nedsætter leverens produktion af glucose, nedsætter glucoseoptagelsen i tarmene og forbedrer insulinfølsomheden ved at øge den perifere glucoseoptagelse og -udnyttelse. Til forskel fra sulfonylurinstoffer fremkalder metformin ikke hypoglykæmi hos hverken patienter med type 2-diabetes eller normale forsøgspersoner, bortset fra særlige omstændigheder (se pkt. 4.5), og forårsager ikke hyperinsulinæmi. Ved behandling med metformin forbliver insulinudskillelsen uændret, mens fasteinsulinniveauer og insulinrespons i plasma over dagen faktisk kan falde.

Farmakodynamisk virkning

Ertugliflozin

Udskillelse af glucose i urinen og urinvolumen

Dosisafhængige stigninger i mængden af glucose, der udskilles i urinen, blev set hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes mellitus efter administration af enkeltdoser og flere doser ertugliflozin. Dosis-respons-modellen tyder på, at ertugliflozin 5 mg og 15 mg medfører næsten maksimal udskillelse af glucose i urinen hos patienter med type 2-diabetes mellitus, hvilket giver en maksimal hæmning på henholdsvis 87% og 96%.

Klinisk virkning og sikkerhed

Både forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integreret del af behandlingen af type 2-diabetes mellitus.

Glykæmisk kontrol

Ertugliflozins glykæmiske virkning og sikkerhed i kombination med metformin er blevet undersøgt i 4 randomiserede, dobbeltblindede placebo- og aktiv komparator-kontrollerede kliniske multicenterstudier i fase 3 med 3 643 patienter med type 2-diabetes. I de 4 studier var racefordelingen 66,2 - 80,3% kaukasere, 10,6 - 20,3 % asiater, 1,9 - 10,3% negroide og 4,5 - 7,4% af anden race. Latinamerikanske patienter udgjorde 15,6 - 34,5% af populationen. Den gennemsnitlige alder hos patienterne i disse fire studier lå i området fra 55,1 til 59,1 år (interval fra 21 år til 86 år); 15,6% til 29,9% af patienterne var ≥ 65 år og 0,6% til 3,8% var ≥ 75 år.

Ertugliflozin som tillægskombinationsbehandling med metformin

I alt 621 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi (≥ 1 500 mg/dag), deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, placebokontrolleret multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med metformin. Patienterne blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin (se tabel 2).

Tabel 2: Resultater i uge 26 fra et placebokontrolleret studie med ertugliflozin anvendt i kombination med metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 207	N = 205	N = 209
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,1	8,1	8,2
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-0,7	-0,9	-0,0
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Patienter [N (%)] med HbA_{1c} < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Legemsvægt (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	84,9	85,3	84,5
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-3,0	-2,9	-1,3
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

[†] Mindste kvadraters gennemsnit (*Least squares means*) justeret for tid, tidligere anti-hyperglykæmiske lægemidler, *baseline*-eGFR, randomiseringsstratum iht. menopausal status og interaktion mellem tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

Faktorielt studie med ertugliflozin og sitagliptin som tillægskombinationsbehandling med metformin

I alt 1 233 patienter med type 2-diabetes deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, aktivt kontrolleret multicenterstudie til vurdering af virkning og sikkerhed ved ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg sammenlignet med enkeltstofferne. Patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi (≥ 1 500 mg/dag), blev randomiseret til en af fem aktive behandlingsgrupper: ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, sitagliptin 100 mg eller sitagliptin 100 mg i kombination med 5 mg eller 15 mg ertugliflozin administreret en gang dagligt ud over fortsat baggrundsbehandling med metformin (se tabel 3).

Tabel 3: Resultater i uge 26 fra et faktorielt studie med ertugliflozin og sitagliptin som tillægskombinationsbehandling med metformin sammenlignet med enkeltstofferne alene*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Forskel 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 [†] (95% CI)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Patienter [N (%)] med HbA_{1c} < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Legemsvægt (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Forskel fra sitagliptin [†] (95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

[†] Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med tilsvarende dosis ertugliflozin eller sitagliptin (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

Ertugliflozin som tillægskombinationsbehandling med metformin og sitagliptin

I alt 463 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin ($\geq 1\ 500$ mg/dag) og sitagliptin 100 mg en gang dagligt, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, placebokontrolleret multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed. Patienterne blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin og sitagliptin (se tabel 4).

Tabel 4: Resultater i uge 26 fra et tillægsstudie med ertugliflozin i kombination med metformin og sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 153	N = 153
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,1	8,0	8,0
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-0,8	-0,9	-0,1
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Patienter [N (%)] med HbA_{1c} < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Legemsvægt (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	87,6	86,6	86,5
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-3,3	-3,0	-1,3
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

[†] Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, tidligere anti-hyperglykæmiske lægemidler, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

Aktivt kontrolleret studie med ertugliflozin versus glimepirid som tillægskombinationsbehandling med metformin

I alt 1 326 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 52-ugers-, aktivt komparatorkontrolleret multicenterstudie til vurdering af virkning og sikkerhed ved ertugliflozin i kombination med metformin. Disse patienter, som fik metformin som monoterapi (≥ 1 500 mg/dag), blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller glimepirid administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin. Glimepirid blev initieret ved 1 mg/dag og optitreret til en maksimal dosis på 6 eller 8 mg/dag (afhængigt af den maksimale godkendte dosis i hvert land) eller en maksimal tolereret dosis eller nedtitreret for at undgå eller behandle hypoglykæmi. Den daglige gennemsnitlige dosis glimepirid var 3 mg (se tabel 5).

Tabel 5: Resultater i uge 52 fra et aktivt kontrolleret studie, der sammenlignede ertugliflozin med glimepirid som tillægsbehandling hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA_{1c} (%)	N = 448	N = 440	N = 437
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	7,8	7,8	7,8
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-0,6	-0,6	-0,7
Forskel fra glimepirid [†] (95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Patienter [N (%)] med HbA_{1c} < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Legemsvægt (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	87,9	85,6	86,8
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-3,0	-3,4	0,9
Forskel fra glimepirid [†] (95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

[†] Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, tidligere anti-hyperglykæmiske lægemidler, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

[‡] Non-inferioritet erklæres, når den øvre grænse af det tosidede 95%-konfidensinterval (CI) for den gennemsnitlige forskel er under 0,3%.

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

Ertugliflozin som tillægskombinationsbehandling med insulin (med eller uden metformin)

I et 18-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, multicenter-, placebokontrolleret, glykæmisk substudie af VERTIS CV blev i alt 1 065 patienter med type 2-diabetes mellitus og etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (hæmoglobin A1c [HbA_{1c}] mellem 7% og 10,5%) med insulin ≥ 20 enheder/dag som baggrundsbehandling (59% patienter fik også metformin ≥ 1 500 mg/dag) randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang dagligt (se tabel 6).

Tabel 6: Resultater i uge 18 fra et tillægsstudie med ertugliflozin i kombination med insulin (med eller uden metformin) hos patienter med type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 348	N = 370	N = 347
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,4	8,4	8,4
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-0,8	-0,8	-0,2
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Patienter [N (%)] med HbA_{1c} < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Legemsvægt (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	93,8	92,1	93,3
Ændring fra <i>baseline</i> [†]	-1,9	-2,1	-0,2
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

[†] Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, insulin-stratum, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

Ertugliflozin som tillægskombinationsbehandling med metformin og sulfonylurinstof

I et 18-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, multicenter-, placebokontrolleret, glykæmisk substudie af VERTIS CV blev i alt 330 patienter med type 2-diabetes mellitus og etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA_{1c} mellem 7% og 10,5%) med metformin \geq 500 mg/dag og et sulfonylurinstof som baggrundsbehandling randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang dagligt (se tabel 7).

Tabel 7: Resultater i uge 18 fra et tillægsstudie med ertugliflozin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof hos patienter med type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Baseline (gennemsnit)	8,4	8,3	8,3
Ændring fra baseline [†]	-0,9	-1,0	-0,2
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Patienter [N (%)] med HbA_{1c} < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Legemsvægt (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Baseline (gennemsnit)	92,1	92,9	90,5
Ændring fra baseline [†]	-2,0	-2,4	-0,5
Forskel fra placebo [†] (95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N omfatter alle randomiserede, behandlede patienter, som har mindst en måling af udfaldsvariablen.

[†] Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, baseline-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (baseret på justerede odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regressionsmodel under anvendelse af multipel imputation for manglende dataværdier).

Fasteplasmaglucoze

I tre placebokontrollerede studier medførte ertugliflozin statistisk signifikante fald i fasteplasmaglucoze (FPG). For ertugliflozin 5 mg og 15 mg var de placebokorrigerede fald i FPG på 1,92 og 2,44 mmol/l som monoterapi, 1,48 og 2,12 mmol/l som tillægsbehandling til metformin og 1,40 og 1,74 mmol/l som tillægsbehandling til metformin og sitagliptin.

Kombinationen af ertugliflozin og sitagliptin med metformin som baggrundsbehandling medførte signifikant større fald i FPG sammenlignet med sitagliptin eller ertugliflozin alene. Kombinationen af ertugliflozin 5 eller 15 mg og sitagliptin medførte trinvis fald i FPG på henholdsvis 0,46 og 0,65 mmol/l sammenlignet med ertugliflozin alene eller henholdsvis 1,02 og 1,28 mmol/l sammenlignet med sitagliptin alene.

Virkning hos patienter med baseline-HbA_{1c} \geq 9%

I studiet med ertugliflozin i kombination med metformin hos patienter med baseline-HbA_{1c} fra 7-10,5%, var de placebokorrigerede fald i HbA_{1c} for subgruppen af patienter i studiet med baseline-HbA_{1c} \geq 9% henholdsvis 1,31% og 1,43% med ertugliflozin 5 og 15 mg.

I subgruppen af patienter med baseline-HbA_{1c} \geq 10% i studiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin med baseline-HbA_{1c} fra 7,5-11%, medførte kombinationen af ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med sitagliptin fald i HbA_{1c} på henholdsvis 2,35% og 2,66% sammenlignet med 2,10%; 1,30% og 1,82% for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og sitagliptin alene.

Blodtryk

Ertugliflozin 5 mg og 15 mg givet som tillægsbehandling til metformin medførte statistisk signifikante placebokorrigerede fald i systolisk blodtryk (SBP) på henholdsvis 3,7 mmHg og 4,5 mmHg. Ertugliflozin 5 mg og 15 mg givet som tillægsbehandling til metformin og sitagliptin medførte statistisk signifikante placebokorrigerede fald i systolisk blodtryk på henholdsvis 2,9 mmHg og 3,9 mmHg.

I et 52-ugers aktivt kontrolleret studie *versus* glimepirid var der et fald i systolisk blodtryk i forhold til *baseline* på henholdsvis 2,2 mmHg og 3,8 mmHg for ertugliflozin 5 mg og 15 mg, hvorimod patienter, som blev behandlet med glimepirid, havde en stigning i systolisk blodtryk i forhold til *baseline* på 1,0 mmHg.

Subgruppeanalyse

Hos patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet med ertugliflozin i kombination med metformin, blev der observeret klinisk betydningsfulde fald i HbA_{1c} i subgrupperne defineret ud fra alder, køn, race, etnisk oprindelse, geografisk område, *baseline-body mass index* (BMI), *baseline-HbA_{1c}* og varighed af type 2-diabetes mellitus.

Kardiovaskulære resultater

Ertugliflozins effekt på kardiovaskulær risiko hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus og etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom blev vurderet i VERTIS CV-studiet, et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesbaseret multicenterstudie. Studiet sammenlignede risikoen for at opleve en alvorlig kardiovaskulær bivirkning (*major adverse cardiovascular event* - MACE) mellem ertugliflozin og placebo, når disse blev anvendt som tillægsbehandling og anvendt samtidig med standardbehandling for diabetes og aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom.

I alt 8 246 patienter blev randomiseret (placebo N=2 747, ertugliflozin 5 mg N=2 752, ertugliflozin 15 mg N=2 747) og fulgt i en median periode på 3 år. Gennemsnitsalderen var 64 år, og ca. 70% var mænd.

Alle patienterne i studiet havde utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus ved *baseline* (HbA_{1c} større end eller lig med 7%). Den gennemsnitlige varighed af type 2-diabetes mellitus var 13 år, gennemsnitlig HbA_{1c} ved *baseline* var 8,2% og gennemsnitlig eGFR var 76 ml/min/1,73 m². Ved *baseline* blev patienterne behandlet med et antidiabetikum (32%) eller flere antidiabetika (67%), inklusive metformin (76%), insulin (47%), sulfonylurinstof (41%), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmere (11%) og glucagonlignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister (3%).

Næsten alle patienterne (99%) havde etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom ved *baseline*. Ca. 24% af patienterne havde hjertesvigt i anamnesen. Det primære endepunkt i VERTIS CV var tid til første forekomst af MACE (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi).

Ertugliflozin var non-inferiort i forhold til placebo med hensyn til MACE (se tabel 8). Resultaterne for de individuelle doser på 5 mg og 15 mg var sammenlignelige med resultaterne for grupperne med kombinerede doser.

Hos patienter, der blev behandlet med ertugliflozin, var raten for hospitalsindlæggelser på grund af hjertesvigt lavere end hos patienter, der blev behandlet med placebo (se tabel 8 og figur 1).

Tabel 8: Analyse af MACE og dets komponenter og hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt fra VERTIS CV-studiet*

Endepunkt [†]	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		<i>Hazard ratio versus placebo (CI)[‡]</i>
	N (%)	Hændelsesrate (pr. 100 personår)	N (%)	Hændelsesrate (pr. 100 personår)	
MACE (CV død, ikke-dødeligt MI eller ikke-dødelig apopleksi)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Ikke-dødeligt MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Ikke-dødelig apopleksi	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
CV død	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Antal patienter, CI=Konfidensinterval, CV=Kardiovaskulær, MI=Myokardieinfarkt.

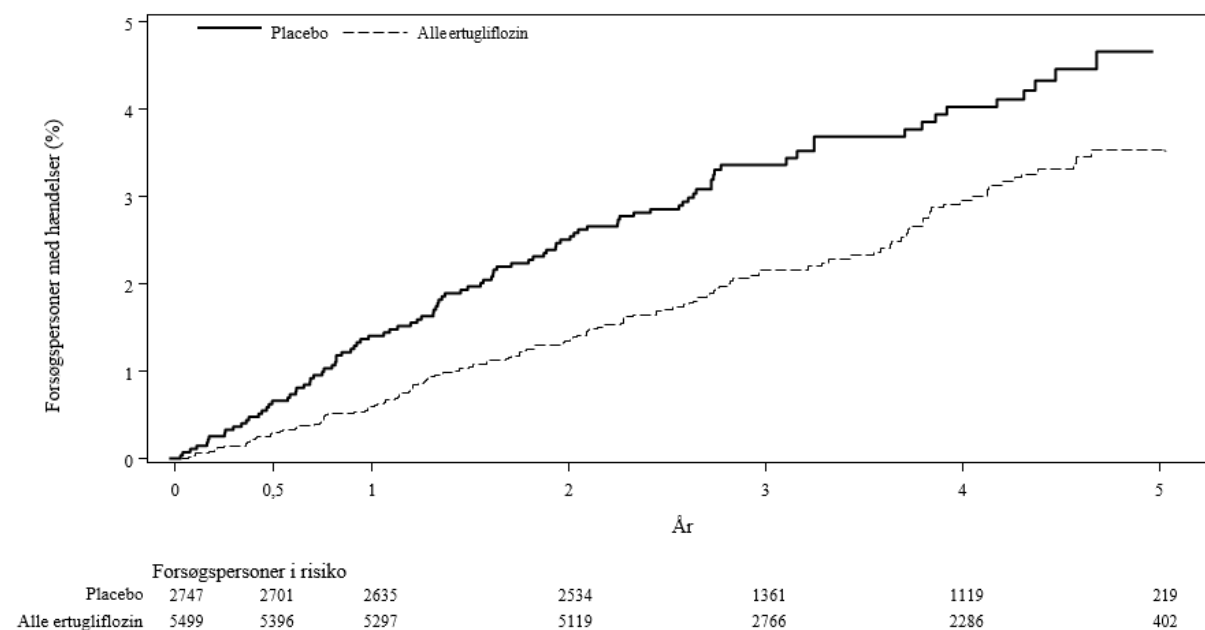
* *Intent-to-treat*-analysesæt.

[†] MACE blev vurderet hos forsøgspersoner, som fik mindst en dosis af studiemedicinen, og for forsøgspersoner, som fik seponeret studiemedicinen før afslutningen af studiet, blev hændelser, som forekom mere end 365 dage efter den sidste dosis af studiemedicinen, censureret. Andre endepunkter blev vurderet ved anvendelse af alle randomiserede forsøgspersoner og hændelser, som forekom når som helst efter den første dosis af studiemedicinen indtil den sidste kontaktdato. Det samlede antal første hændelser blev analyseret for hvert endepunkt.

[‡] For MACE vises et 95,6% CI, for andre endepunkter vises et 95% CI.

[#] Ikke vurderet for statistisk signifikans, da det ikke var en del af den præspecificerede sekventielle testprocedure.

Figur 1: Tid til første forekomst af hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Segluromet i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Segluromet

Segluromet har vist sig at være bioækvivalent ved samtidig administration af tilsvarende doser af ertugliflozin- og metformin-tabletter.

Ertugliflozin

Generel introduktion

Ertugliflozins farmakokinetik var sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes. Gennemsnitligt plasma-AUC og $-C_{max}$ ved *steady-state* var henholdsvis 398 ng-t/ml og 81 ng/ml med 5 mg ertugliflozin en gang dagligt og henholdsvis 1 193 ng-t/ml og 268 ng/ml med 15 mg ertugliflozin en gang dagligt. *Steady-state* nås efter 4-6 dage med dosering af ertugliflozin en gang dagligt. Ertugliflozin udviser ikke tidsafhængig farmakokinetik og akkumuleres i plasma op til 10-40% efter gentagne doser.

Absorption

Efter oral administration af enkeltdosis på 5 mg og 15 mg ertugliflozin opnås maksimale plasmakoncentrationer (mediantid til maksimal plasmakoncentration [T_{max}]) af ertugliflozin 1 time efter dosering under fastende forhold. Plasma C_{max} og AUC for ertugliflozin stiger dosisproportionalt efter enkelte doser fra 0,5 mg til 300 mg og efter flere doser fra 1 mg til 100 mg. Ertugliflozins absolutte orale biotilgængelighed efter administration af en 15 mg-dosis er ca. 100%.

Administration af ertugliflozin i forbindelse med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold nedsætter C_{\max} for ertugliflozin med 29% og forlænger T_{\max} med 1 time, men ændrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Den observerede effekt af fødeindtagelse på farmakokinetikken for ertugliflozin anses ikke for klinisk relevant, og ertugliflozin kan administreres med eller uden mad. I kliniske fase 3-studier blev ertugliflozin administreret uden hensyntagen til måltider.

Virkningerne af et måltid med højt fedtindhold på farmakokinetikken for ertugliflozin og metformin ved administration som Segluromet-tabletter er sammenlignelige med de virkninger, der blev rapporteret for de enkelte tabletter. Mad havde ikke en betydningsfuld indvirkning på AUC_{inf} for ertugliflozin eller metformin, men reducerede det gennemsnitlige C_{\max} for ertugliflozin med ca. 41% og C_{\max} for metformin med ca. 29% sammenlignet med fastende tilstand.

Ertugliflozin er et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og brystcancer-resistent protein (BCRP)-transportører.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady-state* for ertugliflozin efter en intravenøs dosis er 86 l. Ertugliflozins plasmaproteinbinding er 93,6% og er uafhængig af ertugliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbindingen er ikke betydningsfuldt ændret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Blod-til-plasma-koncentrationsforholdet for ertugliflozin er 0,66.

Ertugliflozin er ikke et substrat for organiske anion-transportører (OAT1, OAT3), organiske kation-transportører (OCT1, OCT2) eller organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformation

Metabolisering er den primære *clearance*-mekanisme for ertugliflozin. Den primære metaboliseringsvej for ertugliflozin er UGT1A9- og UGT2B7-medieret O-glukuronidering til to glukuronider, der er farmakologisk inaktive ved klinisk relevante koncentrationer. CYP-medieret (oxidativ) metabolisering for ertugliflozin er minimal (12%).

Elimination

Den systemiske gennemsnitlige plasma-*clearance* efter en intravenøs 100 µg-dosis var 11 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid hos patienter med type 2-diabetes med normal nyrefunktion blev anslået til at være 17 timer baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Efter administration af en oral [¹⁴C]-ertugliflozin-opløsning til raske forsøgspersoner blev henholdsvis ca. 41% og 50% af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet elimineret i fæces og urin. Kun 1,5% af den administrerede dosis blev udskilt som uomdannet ertugliflozin i urinen og 34% som uomdannet ertugliflozin i fæces, hvilket sandsynligvis skyldes biliær udskillelse af glukuronid-metabolitter og efterfølgende hydrolyse til moderstoffet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et klinisk fase 1-farmakologistudie med patienter med type 2-diabetes og let, moderat og svært nedsat nyrefunktion (bestemt ved eGFR), var de gennemsnitlige stigninger i AUC for ertugliflozin ≤ 1,7 gange efter administration af en enkeltdosis på 15 mg ertugliflozin sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Disse stigninger i AUC for ertugliflozin anses ikke for klinisk relevante. Der var ingen klinisk betydningsfulde forskelle i C_{\max} -værdierne for ertugliflozin mellem de forskellige nyrefunktionsgrupper. Udskillelsen af glucose i urin over 24 timer faldt i takt med stigende sværhedsgrad af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Plasmaproteinbindingen af ertugliflozin var ikke påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Moderat nedsat leverfunktion (baseret på Child-Pugh-klassificering) medførte ikke en stigning i eksponeringen for ertugliflozin. AUC for ertugliflozin faldt med ca. 13%, og C_{\max} faldt med ca. 21% sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Dette fald i eksponeringen for ertugliflozin anses ikke for klinisk betydningsfuldt. Der er ingen klinisk erfaring med patienter med nedsat leverfunktion af Child-Pugh-klasse C (svær). Plasmaproteinbindingen af ertugliflozin var ikke påvirket hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier med ertugliflozin hos pædiatriske patienter.

Virkning af alder, legemsvægt, køn og race

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse har alder, legemsvægt, køn og race ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på ertugliflozins farmakokinetik.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro-vurdering af ertugliflozin

I *in vitro*-studier hverken hæmmede eller inaktiverede ertugliflozin og ertugliflozin-glukuronider CYP-isoenzymene 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eller 3A4 og inducerede ikke CYP 1A2, 2B6 eller 3A4. Ertugliflozin og ertugliflozin-glukuronider hæmmede ikke aktiviteten af UGT 1A6, 1A9 og 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin var en svag hæmmer af UGT 1A1 og 1A4 *in vitro* ved højere koncentrationer, som ikke er klinisk relevante. Ertugliflozin-glukuronider havde ingen indvirkning på disse isoformer. Generelt er det ikke sandsynligt, at ertugliflozin vil påvirke farmakokinetikken for samtidigt administrerede lægemidler, der elimineres af disse enzymer.

Ertugliflozin og ertugliflozin-glukuronider hæmmer ikke i betydelig grad P-gp-, OCT2-, OAT1- eller OAT3-transportører eller transporterende polypeptider OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer *in vitro*. Generelt er det ikke sandsynligt, at ertugliflozin vil påvirke farmakokinetikken for samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for disse transportører.

Metformin

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af en tablet med metforminhydrochlorid 500 mg administreret fastende er ca. 50-60%. Studier, hvor der anvendes orale enkeltdoser af tabletter med metforminhydrochlorid 500 mg til 1 500 mg og 850 mg til 2 550 mg, tyder på, at der ikke er dosisproportionalitet ved stigende doser, hvilket skyldes nedsat absorption snarere end ændret elimination. Ved de sædvanlige kliniske doser og doseringsplaner for tabletter med metforminhydrochlorid blev *steady-state* plasmakoncentrationer nået inden for 24-48 timer, og de er generelt $< 1 \mu\text{g/ml}$. I kontrollerede kliniske studier med metformin oversteg metformins maksimale plasmakoncentrationer ikke $5 \mu\text{g/ml}$, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin, som vist ved et ca. 40% lavere gennemsnit for C_{\max} , et 25% lavere AUC og en forlængelse af T_{\max} på 35 minutter efter administration af en enkelt dosis på 850 mg metformin med mad sammenlignet med samme tabletstyrke administreret fastende. Den kliniske relevans af disse fald er ukendt.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen (V/F) af metformin efter orale enkeltdoser af tabletter med 850 mg metforminhydrochlorid lå i gennemsnit på $654 \pm 358 \text{ l}$. Metformin binder sig kun minimalt til plasmaproteiner. Metformin fordeler sig i erythrocytter.

Biotransformation

Metformin udskilles uomdannet i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

Elimination

Renal *clearance* er ca. 3,5 gange større end kreatinin-*clearance*, hvilket tyder på, at tubulær sekretion er en væsentlig eliminationsvej for metformin. Efter oral administration elimineres ca. 90% af det absorberede metformin via nyrerne inden for de første 24 timer med en plasmaeliminationshalveringstid på ca. 6,2 timer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasma- og blodhalveringstiden for metformin forlænget, og den renale *clearance* er nedsat i forhold til faldet i eGFR (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med metformin hos patienter med nedsat leverfunktion.

Virkning af alder, legemsvægt, køn og race

Begrænsede data fra kontrollerede farmakokinetiske studier med metformin hos ældre raske forsøgspersoner tyder på, at total plasma-*clearance* af metformin er nedsat, halveringstiden er forlænget, og C_{\max} er øget sammenlignet med raske unge forsøgspersoner. Det fremgår af disse data, at ændringen i farmakokinetikken for metformin med alderen primært kan forklares ved en ændring i nyrefunktionen.

Parametre for metformins farmakokinetik var ikke væsentligt forskellige mellem normale forsøgspersoner og patienter med type 2-diabetes, når de blev analyseret på baggrund af køn. I kontrollerede kliniske studier med patienter med type 2-diabetes var metformins anti-hyperglykæmiske virkning ligeledes sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Der er ikke udført studier af parametre for metformins farmakokinetik i henhold til race. I kontrollerede kliniske studier med metformin til patienter med type 2-diabetes var den antihyperglykæmiske virkning sammenlignelig hos kaukasere (n=249), negroide (n=51) og latinamerikanere (n=24).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Generel toksicitet

Ertugliflozin

Orale toksicitetsstudier med gentagne doser blev udført med mus, rotter og hunde i op til henholdsvis 13, 26 og 39 uger. Tegn på toksicitet, der blev anset for at være uønsket, blev generelt observeret ved eksponeringer højere end eller lig med 77 gange den humane ubundne eksponering (AUC) ved maksimal anbefalet human dosis (MRHD) på 15 mg/dag. Størstedelen af toksiciteten svarede til farmakologien vedrørende glucosetab i urinen og omfattede reduceret legemsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisering, gluconeogenese og forstyrrelser i elektrolytbalancen samt urinændringer som f.eks. polyuri, glukosuri og kalkariuri. Mikroskopiske forandringer forbundet med glukosuri og/eller kalkariuri, der kun blev observeret hos gnavere, omfattede dilatation af de renale tubuli, hypertrofi af zona glomerulosa i binyrerne (rotter) og øget trabekulært knoglevæv (rotter).

Bortset fra opkastning sås der ingen uønsket toksicitet hos hunde ved 379 gange den humane ubundne eksponering (AUC) ved MRHD på 15 mg/dag.

Karcinogenese

Ertugliflozin

I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med mus blev ertugliflozin administreret som oral sondeernæring i doser på 5, 15 og 40 mg/kg/dag. Der sås ingen ertugliflozin-relaterede neoplastiske fund ved doser op til 40 mg/kg/dag (ca. 41 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC). I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med rotter blev ertugliflozin administreret som oral sondeernæring i doser på 1,5, 5 og 15 mg/kg/dag. Ertugliflozin-relaterede neoplastiske fund omfattede en øget incidens af godartede adrenale medullære fæokromocytomer hos hanrotter ved 15 mg/kg/dag. Dette fund blev tilskrevet malabsorption af kulhydrat, hvilket medførte ændret calciumhomøostase, og blev ikke anset for relevant for risikoen hos mennesker. NOEL (niveauet for ingen observeret effekt) for neoplasi var 5 mg/kg/dag (ca. 16 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag).

Metformin

Der er udført langsigtede karcinogenicitetsstudier med rotter (doseringsvarighed på 104 uger) og mus (doseringsvarighed på 91 uger) ved doser til og med henholdsvis 900 mg/kg/dag og 1 500 mg/kg/dag. Disse doser er begge ca. fire gange den maksimale anbefalede humane daglige dosis på 2 000 mg baseret på sammenligninger af legemsoverflade. Der sås ingen tegn på karcinogenicitet med metformin hos hverken han- eller hunmus. Ligeledes blev der heller ikke observeret noget tumorigent potentiale med metformin hos hanrotter. Der var imidlertid en øget incidens af godartede stromale uterine polypper hos hunrotter, der fik 900 mg/kg/dag.

Mutagenese

Ertugliflozin

Ertugliflozin var hverken mutagent eller klastogent med eller uden metabolisk aktivering i analysen af mikrobiel tilbage mutation, *in vitro* cytogenetisk analyse (humane lymfocytter) eller *in vivo*-mikronukleusanalyse hos rotter.

Metformin

Der var ingen tegn på mutagent potentiale af metformin i følgende *in vitro*-test: Ames-test (*S. typhimurium*), genmutationstest (muselymfocytter) eller kromosomafvigelsestest (humane lymfocytter). Resultaterne af *in vivo* muse-mikronukleustest var også negative.

Reproduktionstoksikologi

Ertugliflozin

I studiet af fertilitet og embryonudvikling hos rotter fik han- og hunrotter ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Der sås ingen indvirkninger på fertiliteten ved 250 mg/kg/dag (ca. 386 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC-sammenligninger). Ertugliflozin påvirkede ikke de udviklingsmæssige resultater hos rotter og kaniner negativt ved maternelle eksponeringer, der var henholdsvis 239 og 1 069 gange højere end den humane eksponering ved den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag baseret på AUC. Ved en maternelt toksisk dosis hos rotter (250 mg/kg/dag) sås lavere føtal levedygtighed og en højere incidens af visceral misdannelse ved maternel eksponering, der var 510 gange den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag.

I det præ- og postnatale udviklingsstudie sås nedsat postnatal vækst og udvikling hos rotter, der fik ertugliflozin på gestationsdag 6 til og med laktationsdag 21 ved ≥ 100 mg/kg/dag (anslået til at være 239 gange den humane eksponering ved den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag, baseret på AUC). Seksuel modning var forsinket hos begge køn ved 250 mg/kg/dag (anslået til at være 620 gange MRHD ved 15 mg/dag, baseret på AUC).

Når ertugliflozin blev administreret til unge rotter fra postnatal dag (PND) 21 til PND 90, blev der observeret en periode med nyreudvikling svarende til slutningen af det andet og det tredje trimester af en human graviditet, øget nyrevægt, dilatation af nyrebækkenet og de renale tubuli samt mineralisering af de renale tubuli ved en eksponering på 13 gange den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag, baseret på AUC. Indvirkning på knoglerne (kortere lårbenslængde, længere trabekulær lårbenskogle) samt indvirkning i form af forsinket pubertet blev observeret ved en eksponering på 817 gange MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC. Indvirkning på nyrer og knogler reverseredes ikke helt efter den 1 måned lange restitutionsperiode.

Metformin

Fertiliteten hos han- og hunrotter var upåvirket af metformin ved administration af doser helt op til 600 mg/kg/dag, hvilket er ca. tre gange den maksimale anbefalede humane daglige dosis baseret på sammenligninger af legemsoverflade. Metformin påvirkede ikke de udviklingsmæssige resultater negativt ved administration af doser op til 600 mg/kg/dag til rotter og kaniner. Dette repræsenterer en eksponering på ca. 2 og 6 gange eksponeringen ved den maksimale anbefalede humane dosis på 2 000 mg baseret på sammenligninger af legemsoverflade for henholdsvis rotter og kaniner. Bestemmelse af føtale koncentrationer viste en delvis placentabarriere over for metformin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Povidon K29-32 (E1201)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Crospovidon (E1202)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

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

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid E172
Sort jernoxid (E172)
Carnaubavoks (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter og Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Carnaubavoks (E903)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/PVC/PA/Alu-blistre.

Pakninger med 14, 28, 56, 60, 168, 180 og 196 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.

Pakning med 30 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

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

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2018

Dato for seneste fornyelse: 09. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglytaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukken tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/001 (14 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/002 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/003 (30x1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/004 (56 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/005 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/006 (168 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/007 (180 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/029 (196 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON TIL SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

49 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/029

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukken tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/008 (14 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/009 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/010 (30x1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/011 (56 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/012 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/013 (168 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/014 (180 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/030 (196 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON TIL SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

49 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/030

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglytaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukken tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/015 (14 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/016 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/017 (30x1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/018 (56 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/019 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/020 (168 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/021 (180 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/031 (196 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON TIL SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

49 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/031

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukken tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/022 (14 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/023 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/024 (30x1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/025 (56 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/026 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/027 (168 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/028 (180 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1265/032 (196 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON TIL SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

49 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1265/032

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Segluromet
3. Sådan skal du tage Segluromet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Segluromet er

Segluromet indeholder to aktive stoffer, ertugliflozin og metformin. Begge tilhører en gruppe lægemidler kaldet "orale antidiabetika". Disse lægemidler tages gennem munden for at behandle diabetes (sukkersyge).

- Ertugliflozin tilhører en lægemiddelklasse kaldet natriumglucose-cotransporter-2 (SGLT2)-hæmmere.
- Metformin tilhører en lægemiddelklasse, der kaldes biguanider.

Anvendelse

- Segluromet sænker blodsukkerniveauet hos voksne patienter (i alderen 18 år og derover) med type 2-diabetes.
- Det kan også medvirke til at forhindre hjertesvigt hos patienter med type 2-diabetes.
- Segluromet kan anvendes i stedet for at tage både ertugliflozin og metformin som separate tabletter.
- Segluromet kan anvendes alene eller sammen med visse andre lægemidler, der sænker blodsukkeret.
- Du skal fortsætte med at følge din kost- og motionsplan, mens du tager Segluromet.

Virkning

- Ertugliflozin virker ved at blokere SGLT2-proteinerne i nyrerne. Dette medfører, at blodsukker udskilles med urinen.
- Metformin virker ved at sænke produktionen af sukker (glucose) i leveren.

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor kroppen ikke producerer nok insulin. Samtidig virker den insulin, som kroppen producerer, ikke så godt, som den burde. Dette fører til et højt sukkerindhold i blodet.

Når dette sker, kan det føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og dårligt kredsløb.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Segluromet

Tag ikke Segluromet

- hvis du er allergisk over for ertugliflozin eller metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Segluromet (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion eller har behov for dialyse.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktacidose (se ”Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- hvis du har en alvorlig infektion eller har væskemangel.
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald eller har alvorlige kredsløbsproblemer, herunder shock eller vejrtrækningsbesvær.
- hvis du har leversygdom.
- hvis du drikker store mængder alkohol enten regelmæssigt eller en gang imellem (se punktet ”Brug af Segluromet sammen med alkohol”).

Tag ikke Segluromet hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, før du tager Segluromet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Risiko for laktacidose

Segluromet kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer ordentligt. Risikoen for at udvikle laktacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtag, væskemangel (se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Stop med at tage Segluromet i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker) såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage Segluromet og kontakt omgående en læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktacidose, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter (abdominalsmerter)
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls
- Laktacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sygeplejersken, før og mens du tager Segluromet, hvis du:

- har nyreproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt dine nyrer fungerer.
- har eller har haft urinvejsinfektioner.
- har eller har haft svampeinfektion i skeden eller penis.
- har type 1-diabetes. Segluromet må ikke anvendes til at behandle denne sygdom, da det kan øge risikoen for diabetisk ketoacidose hos disse patienter.

- tager anden diabetesmedicin; du vil være mere tilbøjelig til at få lavt blodsukker med visse lægemidler.
- har risiko for dehydrering (f.eks. hvis du tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin [diuretika]) eller sænker blodtrykket, eller hvis du er over 65 år). Spørg, hvordan du undgår dehydrering.
- oplever hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, ekstrem tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, sødlig ånde, sødlig eller metallisk smag i munden, eller at din urin eller sved lugter anderledes. I så fald skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital. Disse symptomer kan være tegn på "diabetisk ketoacidose" – en tilstand der kan opstå i forbindelse med diabetes som følge af forhøjet indhold af "ketonstoffer" i urin- eller blodtest. Risiko for at udvikle diabetisk ketoacidose kan øges ved langvarig faste, meget stort alkoholforbrug, dehydrering, pludselige nedsættelser af insulindosis eller et større behov for insulin på grund af større operation eller alvorlig sygdom.

Det er vigtigt, at du regelmæssigt kontrollerer dine fødder og overholder de retningslinjer for fodpleje, som du får af lægen eller sygeplejersken.

Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være et tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.

Når dette lægemiddel tages sammen med insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen, kan der forekomme lavt blodsukker (hypoglykæmi). Lægen vil eventuelt nedsætte din dosis af insulin eller anden medicin.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du skal gennemgå en større operation, skal du stoppe med at tage Segluomet under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Segluomet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Under behandlingen med Segluomet vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Sukker i urinen

På grund af Segluomets virkemåde vil en urinprøve vise, at du har sukker (glucose) i urinen, mens du tager dette lægemiddel.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke tage dette lægemiddel. Det er ukendt, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt, når det anvendes hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Segluomet

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Du skal eventuelt have kontrolleret dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Segluomet. Du skal især fortælle lægen:

- hvis du tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin (diuretika)).
- hvis du tager anden medicin, der sænker blodsukkeret, f.eks. insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen.
- hvis du tager lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- hvis du tager visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).

- hvis du tager kortikosteroider (anvendes til behandling af flere forskellige sygdomme såsom alvorlig inflammation i huden eller astma).
- hvis du tager beta-2-agonister såsom salbutamol eller terbutalin (anvendes til behandling af astma).
- hvis du tager lægemidler, der kan ændre mængden af metformin i blodet, især hvis du har nedsat nyrefunktion (verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib eller olaparib).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen.

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i blodet, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Segluromet forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Segluromet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Brug af Segluromet sammen med alkohol

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Segluromet, da det kan øge risikoen for laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Segluromet kan skade dit ufødte barn. Hvis du er gravid, skal du tale med lægen om, hvordan dit blodsukker bedst kontrolleres under graviditeten. Du må ikke tage Segluromet, hvis du er gravid.

Det er ukendt, om Segluromet går over i modermælken. Tal med lægen om, hvordan du bedst giver dit barn mad, hvis du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage Segluromet, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil og betjene maskiner. Hvis du tager dette lægemiddel sammen med insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen, kan det dog medføre, at blodsukkerniveauet bliver for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan forårsage symptomer som rysten, svedtendens og ændret syn, og kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner. Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, når du tager Segluromet.

Segluromet indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Segluromet

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

- Den anbefalede dosis af Segluromet er 1 tablet to gange dagligt.
- Den dosis af Segluromet, som du skal tage, afhænger af din tilstand og den mængde ertugliflozin og metformin, du har behov for til at kontrollere dit blodsukker.
- Lægen vil ordinere den dosis, der passer bedst til dig. Du må ikke ændre dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

Sådan skal du tage lægemidlet

- Synk tabletten; tabletten kan deles eller knuses, hvis du har synkebesvær.
- Tag en tablet to gange dagligt. Tag så vidt muligt tabletten på samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage den.
- Det er bedst at tage tabletten sammen med et måltid. Dette nedsætter risikoen for dårlig mave.
- Du skal fortsætte med at følge din kost- og motionsplan, mens du tager Segluromet.

Hvis du har taget for meget Segluromet

Hvis du har taget for meget Segluromet, skal du straks kontakte en læge eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Segluromet

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en tablet, afhænger af, hvor lang tid der er til din næste dosis.

- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis, skal du tage en dosis Segluromet, så snart du kommer i tanker om det. Derefter skal du tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis, så spring den glemte dosis over. Derefter skal du tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Segluromet

Du må ikke stoppe med at tage dette lægemiddel uden at have talt med lægen. Dit blodsukker kan stige, hvis du holder op med at tage lægemidlet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks en læge eller det nærmeste hospital, hvis du oplever en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

Laktacidose (meget sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

Segluromet kan forårsage en meget sjælden men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktacidose (se punktet "Advarsler og forsigtighedsregler"). Hvis dette sker for dig, skal du omgående stoppe med at tage Segluromet og kontakte læge eller nærmeste hospital, da laktacidose kan føre til koma.

Diabetisk ketoacidose (sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

Følgende er tegn på diabetisk ketoacidose (se også punktet "Advarsler og forsigtighedsregler"):

- øget indhold af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- overdreven tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- en sødlig ånde, en sødlig eller metallisk smag i munden, eller at din urin eller sved lugter anderledes

Dette kan forekomme uanset blodsukkerniveauet. Lægen kan beslutte at stoppe din behandling med Segluromet midlertidigt eller permanent.

Nekrotiserende fasciitis i mellemkødet (Fourniers gangræn) (ikke kendt, kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

En alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus (se punktet "Advarsler og forsigtighedsregler" for symptomer).

Hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger, skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital.

Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis du bemærker følgende bivirkninger:

Urinvejsinfektion (meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Følgende er tegn på urinvejsinfektion:

- en sviende fornemmelse ved vandladning
- urinen ser uklart ud
- smerter i bækkenet eller midt på ryggen (når nyrerne er betændte)

Hvis du har feber eller ser blod i urinen, skal du straks fortælle det til din læge; dette forekommer dog sjældent.

Dehydrering (for stort væsketab fra kroppen; almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Symptomer på dehydrering omfatter:

- mundtørhed
- svimmelhed, ørhed eller mathed, især når du rejser dig op
- besvimelse

Du vil have større tendens til at blive dehydreret, hvis du:

- har nyreproblemer
- tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin (diuretika)) eller sænker blodtrykket
- er 65 år eller derover

Lavt blodsukker (hypoglykæmi; almindelig)

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du oplever et eller flere af følgende tegn eller symptomer. Lægen kan nedsætte din dosis af insulin eller anden diabetesmedicin.

Tegn og symptomer på lavt blodsukker kan omfatte:

- hovedpine
- døsighed
- irritabilitet
- sult
- svimmelhed
- forvirring
- svedtendens
- nervøsitet
- mathed
- hurtig hjerterytme

Hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger, skal du kontakte din læge hurtigst muligt.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig

- svampeinfektion i skeden (trøske)
- kvalme
- opkastning

- diarré
- mavesmerter
- tab af appetit

Almindelig

- svampeinfektioner i penis
- ændret vandladning, herunder pludselig og hyppigere trang til at lade vandet, i større mængder eller om natten
- tørst
- kløe i skeden
- ændret smag
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af urinstof i blodet
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af totalt og ”dårligt” kolesterol (kaldet lav densitet lipoprotein (LDL)-kolesterol - en type fedt i blodet)
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af røde blodlegemer i blodet (kaldet hæmoglobin)
- nedsat eller lavt niveau af B₁₂-vitamin i blodet (symptomer kan omfatte ekstrem træthed (fatigue), øm og rød tunge (glossitis), prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi) eller bleg eller gullig hud). Lægen kan sørge for tests til at finde årsagen til dine symptomer, da nogle af disse også kan være forårsaget af diabetes eller være på grund af andre urelaterede helbredsmæssige problemer.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- blodprøver kan vise ændringer i nyrefunktionen (såsom ‘kreatinin’)

Meget sjælden

- unormale leverfunktionstest
- hepatitis (leversygdom)
- nældefeber
- rødme i huden
- kløe

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blister og karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Segluomet indeholder:

- Aktive stoffer: ertugliflozin og metformin.
 - Hver Segluomet 2,5 mg/850 mg filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
 - Hver Segluomet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.
 - Hver Segluomet 7,5 mg/850 mg filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
 - Hver Segluomet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: povidon (K29-32) (E1201), mikrokrystallinsk cellulose (E460), crospovidon (E1202), natriumlaurilsulfat (E487), magnesiumstearat (E470b).
 - Filmovertræk: Segluomet 2,5 mg/850 mg tabletter og Segluomet 7,5 mg/850 mg tabletter: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), carnaubavoks (E903).
Segluomet 2,5 mg/1 000 mg tabletter og Segluomet 7,5 mg/1 000 mg tabletter: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), carnaubavoks (E903).

Udseende og pakningsstørrelser

- Segluomet 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er beige, 18 x 10 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "2.5/850" på den ene side og uden prægning på den anden side.
- Segluomet 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er lyserøde, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "2.5/1000" på den ene side og uden prægning på den anden side.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er mørkebrune, 18 x 10 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "7.5/850" på den ene side og uden prægning på den anden side.
- Segluomet 7,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er røde, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "7.5/1000" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Segluomet fås i Alu/PVC/PA/Alu-blistre. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 56, 60, 168, 180 og 196 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre og 30x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.