

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter  
Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 5 mg ertugliflozin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver tablet indeholder 28 mg lactose (som monohydrat).

### Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 15 mg ertugliflozin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver tablet indeholder 85 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

### Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, 6,4 x 6,6 mm, trekantede, filmovertrukne tabletter præget med "701" på den ene side og uden prægning på den anden side.

### Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter

Røde, 9,0 x 9,4 mm, trekantede, filmovertrukne tabletter præget med "702" på den ene side og uden prægning på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Steglatro er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:

- som monoterapi, når metformin ikke er hensigtsmæssigt på grund af intolerans eller kontraindikationer.
- som supplement til andre antidiabetika.

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

Den anbefalede startdosis for ertugliflozin er 5 mg en gang dagligt. Hos patienter, som tåler ertugliflozin 5 mg en gang dagligt, kan dosis øges til 15 mg en gang dagligt, hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol.

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

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

### Glemte doser

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

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales at vurdere nyrefunktionen inden initiering af behandling med Steglatro og med mellemrum derefter (se pkt. 4.4).

Det frarådes at initiere behandling med dette lægemiddel hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller kreatinin-clearance (CrCl) under 45 ml/min (se pkt. 4.4).

Hos patienter med eGFR  $\geq$  45 til  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> skal behandlingen med Steglatro initieres ved 5 mg og optitreres til 15 mg efter behov for glykæmisk kontrol.

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).

Steglatro skal seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl vedvarende ligger under 30 ml/min.

Steglatro må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter i dialyse, da der ikke findes kliniske data til at understøtte effektiviteten hos disse patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af ertugliflozin er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Ertugliflozin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion og det anbefales ikke til disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Ældre*

Dosisjustering af ertugliflozin anbefales ikke på basis af alder. Nyrefunktion og risiko for volumendepletering skal tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### *Pædiatrisk population*

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

## Administration

Steglatro skal tages oralt en gang dagligt om morgenen med eller uden mad. I tilfælde af synkebesvær kan tabletten deles eller knuses, da det er en doseringsform med øjeblikkelig frigivelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

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

#### Hypotension/volumendepletering

Ertugliflozin forårsager osmotisk diurese, der kan føre til intravaskulær volumenkontraktion. Derfor kan der forekomme symptomatisk hypotension efter initiering af behandling med Steglatro (se pkt. 4.8), især hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller 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 Steglatro 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 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 med ertugliflozin skal overvejes, indtil væsketabet er afhjulpet.

#### 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 SGLT-2-hæmmere (natrium-glucose-co-transporter 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, vejrtrækningsbesvær, forvirring, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks vurderes for ketoacidose, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglucoseniveau.

Behandlingen med ertugliflozin 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 ertugliflozin kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Inden initiering af behandlingen med ertugliflozin 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 restfunktion 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-hæmmer hos patienter, der tidligere har haft DKA under behandling med SGLT2-hæmmer, medmindre en anden tydelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Ertugliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og ertugliflozin 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 placebogruppen. 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.

#### 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 Steglatro må ikke initieres hos patienter med eGFR under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl under 45 ml/min. Steglatro skal seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl vedvarende ligger under 30 ml/min som følge af nedsat virkning.

Monitorering af nyrefunktionen anbefales som følger:

- Inden initiering af behandling med ertugliflozin og periodisk under behandlingen (se pkt. 4.2).
- Hyppigere hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl under 60 ml/min.

#### Hypoglykæmi ved samtidig anvendelse af insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer

Ertugliflozin kan øge risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med insulin og/eller 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 ertugliflozin (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 Steglatro 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. 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).

### Hjertesvigt

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

### Laboratorieundersøgelser af urin

På grund af virkningsmekanismen vil patienter, som får Steglatro, 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.

### Lactose

Steglatro indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## 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**

#### 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 ertugliflozin (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 i 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 en 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-polypeptid (OATP)-hæmning ved ertugliflozin. Disse stigninger anses ikke for at være klinisk betydningsfulde.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ertugliflozin til gravide kvinder. Baseret på resultater fra dyreforsøg kan ertugliflozin påvirke udviklingen og modningen af nyrerne (se pkt. 5.3). Derfor bør Steglatro ikke anvendes under graviditeten.

## Amning

Der foreligger ingen oplysninger om tilstedeværelse af ertugliflozin i human mælk, indvirkningen på det ammede spædbarn eller indvirkningen på mælkeproduktionen. Ertugliflozin er til stede i mælken hos diegivende rotter og medførte virkninger hos afkom af diegivende rotter. Farmakologisk medierede effekter blev observeret hos unge rotter (se pkt. 5.3). Da modningen af de humane nyre sker i uterus og i løbet af de første 2 leveår, hvor eksponering fra amning kan finde sted, kan risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Steglatro må ikke anvendes under amning.

## Fertilitet

Ertugliflozins indvirkning på fertilitet hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Der blev ikke observeret indvirkning på fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ertugliflozin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal advares om risikoen for hypoglykæmi, når Steglatro 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

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.

#### *Poolede placebokontrollerede studier til vurdering af Steglatro 5 mg og 15 mg*

Den primære sikkerhedsvurdering blev udført som en poolede 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 forekommer 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 ( $\leq 1/10$ ), Almindelig ( $\leq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\leq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), Sjældent ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), Meget sjældent ( $< 1/10\ 000$ ) 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
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Urinvejsinfektioner <sup>†</sup> Vulvovaginal svampeinfektion og andre svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer <sup>*,†</sup>
Almindelig	Balanitis candida og andre svampeinfektioner i de mandlige kønsorganer <sup>*,†</sup>
Ikke kendt	Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)*
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypoglykæmi <sup>*,†</sup>
Sjælden	DKA <sup>*,†</sup>
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Volumendepletering <sup>*,†</sup>
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Øget vandladning <sup>‡</sup>
Ikke almindelig	Dysuri, forhøjet indhold af kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate <sup>‡</sup>
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Vulvovaginal pruritus
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Tørst <sup>§</sup>
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Ændrede serumlipider <sup>¶</sup> , forhøjet hæmoglobin <sup>**</sup> , forhøjet urinkvælstof i blodet (BUN) <sup>¶¶</sup>

\* Se pkt. 4.4.

<sup>†</sup> Se nedenstående underafsnit for yderligere oplysninger.

<sup>‡</sup> Omfatter: pollakisuri, imperios vandladningstrang, polyuri, øget urinproduktion og nykturi.

<sup>§</sup> Omfatter: tørst og polydipsi.

<sup>¶</sup> Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg *versus* placebo var lavdensitet lipoprotein-kolesterol (LDL-C) 5,8% og 8,4% *versus* 3,2%; total kolesterol 2,8% og 5,7% *versus* 1,1%; dog var højdensitet 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%.

<sup>\*\*</sup> 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%).

<sup>¶¶</sup> Andelen af forsøgspersoner, der havde en forekomst af forhøjet 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

#### *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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>.

### *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 de 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**

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.

Ved overdosering skal de sædvanlige understøttende foranstaltninger iværksættes (f.eks. fjernelse af ikke-optaget materiale fra mave-tarm-kanalen, anvendelse af klinisk monitorering og igangsætning af understøttende behandling) afhængig af patientens kliniske status. Fjernelse af ertugliflozin ved hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, natriumglucose-cotransporter-2 (SGLT2)-hæmmere, ATC-kode: A10BK04.

### Virkningsmekanisme

SGLT2 er det dominerende transportprotein, der er ansvarlig for reabsorption 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.

### Farmakodynamisk virkning

#### *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 enkelt-doser 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.

Ertugliflozin er blevet undersøgt som monoterapi og i kombination med metformin, sitagliptin, et sulfonylurinstof, insulin (med eller uden metformin), metformin plus sitagliptin, metformin plus et sulfonylurinstof og sammenlignet med et sulfonylurinstof (glimepirid). Ertugliflozin er også blevet undersøgt hos patienter med type 2-diabetes mellitus og moderat nedsat nyrefunktion.

Ertugliflozins glykæmiske virkning og sikkerhed er blevet undersøgt i 7 randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivt komparator-kontrollerede kliniske multicenterstudier i fase 3 med 4 863 patienter med type 2-diabetes, herunder et studie med 468 patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Racefordelingen var 76,8% kaukasere, 13,3% asiater, 5,0% negroide og 4,8% af anden race. Latinamerikanske patienter udgjorde 24,2% af populationen. Patienterne havde en gennemsnitlig alder på 57,8 år (interval fra 21 til 87 år), hvor 25,8% af patienterne var  $\leq 65$  år og 4,5% var  $\leq 75$  år.

Derudover blev der udført et kardiovaskulært endepunktsstudie (VERTIS CV). VERTIS CV inkluderede 8 246 patienter med type 2-diabetes mellitus og etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom, inklusive 1 776 patienter med moderat nedsat nyrefunktion. VERTIS CV inkluderede også substudier til at vurdere den glykæmiske virkning og sikkerhed af ertugliflozin som tillæg til andre glykæmiske behandlinger.

### Glykæmisk kontrol

#### *Monoterapi*

I alt 461 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på kost og motion, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, placebokontrolleret multicenterstudie for at vurdere ertugliflozins virkning og sikkerhed som monoterapi. Disse patienter, som ikke fik antihyperglykæmisk baggrundsbehandling, blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo administreret en gang dagligt (se tabel 2).

**Tabel 2: Resultater i uge 26 fra et placebokontrolleret monoterapi studie med ertugliflozin\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,2	8,4	8,1
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-0,8	-1,0	0,2
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-1,0 <sup>‡</sup> (-1,2; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,4; -0,9)	
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44 (28,2) <sup>§</sup>	54 (35,8) <sup>§</sup>	20 (13,1)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	94,0	90,6	94,2
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-3,2	-3,6	-1,4
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-1,8 <sup>‡</sup> (-2,6; -0,9)	-2,2 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,3)	

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

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit (*Least squares means*) justeret for tid, tidligere anti-hyperglykæmiske lægemidler, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> 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*

I alt 621 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi ( $\leq 1$  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 3).

**Tabel 3: Resultater i uge 26 fra et placebokontrolleret studie med ertugliflozin anvendt i kombination med metformin\***

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

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

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, tidligere anti-hyperglykæmiske lægemidler, *baseline*-eGFR, randomiseringsstratum iht. menopausal status og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p ≤ 0,001 sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> 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 ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med metformin. Disse patienter, som fik metformin som monoterapi ( $\leq 1\ 500$  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 med 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 middeldosis glimepirid var 3,0 mg (se tabel 4).

**Tabel 4: Resultater i uge 52 fra et aktivkontrolleret studie, der sammenlignede ertugliflozin med glimepirid som tillægsbehandling hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin\***

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

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

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, tidligere anti-hyperglykæmiske lægemidler, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> Non-inferioritet erklæres, når den øvre grænse af det tosidede 95%-konfidensinterval (CI) for middelforskellen er under 0,3%.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  sammenlignet med glimepirid.

#### *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, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi ( $\leq 1\ 500$  mg/dag) blev randomiseret til en af fem arme med aktiv behandling: 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 i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin (se tabel 5).

**Tabel 5: 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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Forskel fra sitagliptin ertugliflozin 5 mg ertugliflozin 15 mg †(95% CI)				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3) -0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3) -0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) <sup>§</sup>	120 (49,2) <sup>§</sup>
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Forskel fra sitagliptin <sup>†</sup> (95% CI)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-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 ( $\leq 1$  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 6).

**Tabel 6: Resultater i uge 26 fra et tillægsstudie med ertugliflozin i kombination med metformin og sitagliptin\***

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

### *Kombinationsbehandling med ertugliflozin og sitagliptin*

I alt 291 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på kost og motion, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 26-ugers multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med sitagliptin. Disse patienter, som ikke fik nogen antihyperglykæmisk baggrundsbehandling, blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg eller ertugliflozin 15 mg i kombination med sitagliptin (100 mg) eller placebo en gang dagligt (se tabel 7).

**Tabel 7: Resultater i uge 26 fra et kombinationsbehandlingsstudie med ertugliflozin og sitagliptin\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,9	9,0	9,0
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-1,6	-1,7	-0,4
Forskel fra placebo <sup>‡</sup> (95% CI)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6; -0,9)	
<b>Patienter [N (%)] med HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	35 (35,7) <sup>§</sup>	30 (31,3) <sup>§</sup>	8 (8,3)
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	90,8	91,3	95,0
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-2,9	-3,0	-0,9
Forskel fra placebo <sup>‡</sup> (95% CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1; -1,1)	

\* N omfatter alle patienter, som fik mindst en dosis af studiemedicinen og havde mindst en måling af udfaldsvariablen.

† Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid 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 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<sub>1c</sub>] mellem 7% og 10,5%) med insulin  $\geq$  20 enheder/dag som baggrundsbehandling (59% patienter fik også metformin  $\geq$  1 500 mg/dag) randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang dagligt (se tabel 8).

**Tabel 8: Resultater i uge 18 fra et tillægsstudie med ertugliflozin i kombination med insulin (med eller uden metformin) hos patienter med type 2-diabetes mellitus\***

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

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

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, insulin-stratum, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> 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<sub>1c</sub> mellem 7% og 10,5%) med metformin  $\geq$  1 500 mg/dag og et sulfonylurinstof som baggrundsbehandling randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang dagligt (se tabel 9).

**Tabel 9: Resultater i uge 18 fra et tillægsstudie med ertugliflozin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof hos patienter med type 2-diabetes mellitus\***

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

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

<sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for tid, *baseline*-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo.

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

#### *Moderat nedsat nyrefunktion*

##### 26-ugers placebokontrolleret studie

Ertugliflozins virkning blev også vurderet særskilt i et dedikeret studie af diabetespatienter med moderat nedsat nyrefunktion (468 patienter med eGFR  $\geq 30$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Ændringerne fra HbA<sub>1c</sub>-*baseline* (mindste kvadraters gennemsnit (95% CI)) var henholdsvis -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) og -0,41 (-0,56; -0,27) i placebogruppen, ertugliflozin 5 mg-gruppen og ertugliflozin 15 mg-gruppen. Fald i HbA<sub>1c</sub> i ertugliflozin-armene var ikke signifikant forskellig fra placebo. Den præspecificerede analyse af glykæmisk virkning blev konfunderet af samtidig behandling med forbudte anti-hyperglykæmiske lægemidler. I en efterfølgende analyse, som ekskluderede de forsøgspersoner, som havde anvendt forbudte lægemidler, blev ertugliflozin 5 mg og ertugliflozin 15 mg associeret med placebokorrigerede fald i HbA<sub>1c</sub> på -0,14 (-0,36; 0,08) og -0,33 (-0,55; -0,11).

##### 18-ugers placebokontrolleret studie

I VERTIS CV-studiet havde 1 776 patienter med type 2-diabetes mellitus og etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom moderat nedsat nyrefunktion (eGFR  $\geq 30$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Blandt dem havde 1 319 patienter eGFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inklusive 879 patienter, som blev eksponeret for ertugliflozin (se tabel 10), og 457 patienter havde eGFR  $\geq 30$  til  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inklusive 299 patienter, som blev eksponeret for ertugliflozin.

**Tabel 10: Resultater i uge 18 med ertugliflozin hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kardiovaskulær sygdom med *baseline*-eGFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 465</b>	<b>N = 413</b>	<b>N = 439</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,2	8,2	8,2
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-0,5	-0,6	-0,3
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-0,3 <sup>‡</sup> (-0,4; -0,1)	-0,3 <sup>‡</sup> (-0,4; -0,2)	
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>N = 465</b>	<b>N = 413</b>	<b>N = 439</b>
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	92,1	92,5	92,3
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>†</sup>	-1,8	-1,9	-0,5
Forskel fra placebo <sup>†</sup> (95% CI)	-1,3 <sup>‡</sup> (-1,7; -0,9)	-1,4 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,0)	

\* 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.

Hos patienter med eGFR  $\geq 30$  til  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> var faldet i HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* til uge 18 signifikant forskelligt mellem placebo og ertugliflozin 5 mg, men var ikke signifikant forskelligt mellem placebo og ertugliflozin 15 mg.

#### *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 henholdsvis 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 medførte signifikant større fald i FPG sammenlignet med sitagliptin eller ertugliflozin alene eller placebo. Kombinationen af ertugliflozin 5 eller 15 mg og sitagliptin medførte trinvis fald i FPG på 0,46 til 0,65 mmol/l sammenlignet med ertugliflozin alene eller 1,02 til 1,28 mmol/l sammenlignet med sitagliptin alene. De placebokorrigerede fald i ertugliflozin 5 eller 15 mg i kombination med sitagliptin var på 2,16 og 2,56 mmol/l.

#### *Virkning hos patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> $\leq 8\%$*

I monoterapiet, der blev udført med en baggrundsbehandling bestående af kost og motion hos patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> fra 7-10,5%, havde subgruppen af patienter i studiet med *baseline*-HbA<sub>1c</sub>  $\leq 8\%$  placebokorrigerede fald i HbA<sub>1c</sub> på 1,11% og 1,52% med henholdsvis ertugliflozin 5 eller 15 mg.

I studiet med ertugliflozin givet i tillæg til metformin hos patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> fra 7-10,5%, var de placebokorrigerede fald i HbA<sub>1c</sub> for subgruppen af patienter i studiet med *baseline*-HbA<sub>1c</sub>  $\leq 9\%$  henholdsvis 1,31% og 1,43% med ertugliflozin 5 og 15 mg.

I subgruppen af patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub>  $\leq 10\%$  i studiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> fra 7,5-11%, medførte kombinationen af ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med sitagliptin fald i HbA<sub>1c</sub> 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.

#### *Postprandial glucose*

I monoterapiet medførte ertugliflozin 5 og 15 mg statistisk signifikante placebokorrigerede fald i postprandial glucose (PPG) 2 timer efter måltidet på 3,83 og 3,74 mmol/l.

### *Blodtryk*

I tre 26-ugers placebokontrollerede studier reducerede ertugliflozin det systoliske blodtryk. For ertugliflozin 5 mg og 15 mg lå de statistisk signifikante placebokorrigerede fald i systolisk blodtryk fra henholdsvis 2,9 mmHg til 3,7 mmHg og 1,7 mmHg til 4,5 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 fik ertugliflozin, blev der observeret klinisk betydningsfulde fald i HbA<sub>1c</sub> i subgrupperne defineret ud fra alder, køn, race, etnisk oprindelse, geografisk område, *baseline-body mass index* (BMI), *baseline-HbA<sub>1c</sub>* 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<sub>1c</sub> større end eller lig med 7%). Den gennemsnitlige varighed af type 2-diabetes mellitus var 13 år, gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* var 8,2% og gennemsnitlig eGFR var 76 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ved *baseline* blev patienterne behandlet med et antidiabetikum (32%) eller flere antidiabetika (67%), inklusive metformin (76%), insulin (47%), sulfonylurinstof (41%), dipeptidyl peptidase-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 11). 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 11 og figur 1).

**Tabel 11: Analyse af MACE og dets komponenter og hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt fra VERTIS CV-studiet\***

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

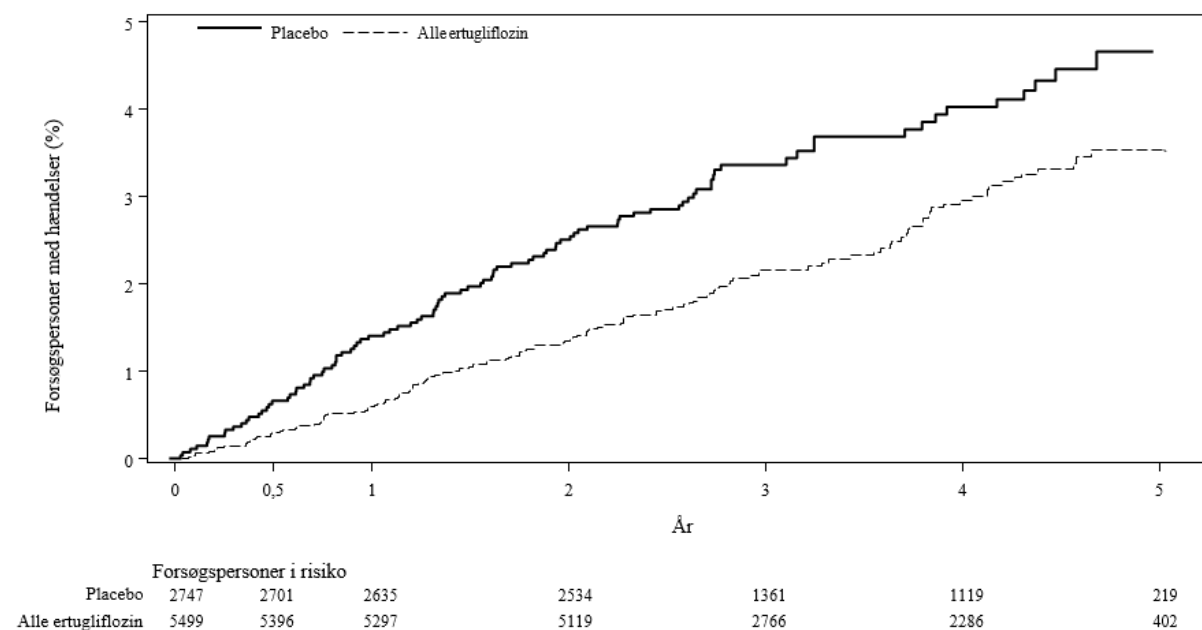
\* *Intent-to-treat*-analysesæt.

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> For MACE vises et 95,6% CI, for andre endepunkter vises et 95% CI.

<sup>#</sup> 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 ertugliflozin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### 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 ertugliflozin  $C_{max}$  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.

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 anion-transporterende 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-glucuronidering til to glucuronider, 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 [<sup>14</sup>C]-ertugliflozin-opløsning til raske forsøgspersoner blev ca. 41% og 50% af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet elimineret i henholdsvis fæces og urin. Kun 1,5% af den administrerede dosis blev udskilt som uændret ertugliflozin i urinen og 34% som uomdannet ertugliflozin i fæces, som sandsynligvis skyldes biliær udskillelse af glucuronid-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 eller svært nedsat nyrefunktion (bestemt ved eGFR), var de gennemsnitlige stigninger i AUC for ertugliflozin  $\geq 1,7$  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.

### **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

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 relateret til 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

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 ved doser på 1,5, 5 og 15 mg/kg/dag. Ertugliflozin-relaterede neoplastiske fund omfattede en øget incidens af godartede adenale 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).

#### Mutagenese

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



## Reproduktionstoksikologi

I studiet af fertilitet og embryonudvikling hos rotter fik han- og hunrotter ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Der sås ingen indvirkning 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  $\leq 100$  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.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Lactosemonohydrat  
Natriumstivelsesglycolat (Type A)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk

Hypromellose 2910/6 (E464)  
Lactosemonohydrat  
Macrogol 3350 (E1521)  
Triacetin (E1518)  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

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, 30, 84, 90 og 98 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)**

#### Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1267/001  
EU/1/18/1267/002  
EU/1/18/1267/003  
EU/1/18/1267/004  
EU/1/18/1267/005  
EU/1/18/1267/006  
EU/1/18/1267/013

#### Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1267/007  
EU/1/18/1267/008  
EU/1/18/1267/009  
EU/1/18/1267/010  
EU/1/18/1267/011  
EU/1/18/1267/012  
EU/1/18/1267/014

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2018

Dato for seneste fornyelse: 15. 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 (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **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**

**KARTON TIL STEGLATRO 5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter  
ertugliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 5 mg ertugliflozin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukken tablet

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 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/1/18/1267/001 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/002 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/003 (30 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/004 (30x1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/005 (84 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/006 (90 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/013 (98 filmovertrukne tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Steglatro 5 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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER TIL STEGLATRO 5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 5 mg tabletter  
ertugliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL STEGLATRO 15 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter  
ertugliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 15 mg ertugliflozin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukken tablet

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 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/1/18/1267/007 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/008 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/009 (30 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/010 (30x1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/011 (84 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/012 (90 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/18/1267/014 (98 filmovertrukne tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Steglatro 15 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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER TIL STEGLATRO 15 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Steglatro 15 mg tabletter  
ertugliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Steglatro 5 mg fillovertrukne tabletter Steglatro 15 mg fillovertrukne tabletter ertugliflozin

**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 medicinen 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](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad Steglatro er

Steglatro indeholder det aktive stof ertugliflozin.

Steglatro tilhører en lægemiddelklasse kaldet SGLT2-hæmmere (natrium-glucose-co-transporter 2).

##### Anvendelse

- Steglatro 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.
- Steglatro 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 Steglatro.

##### Virkning

Ertugliflozin virker ved at blokere SGLT2-proteinerne i nyrerne. Dette medfører, at blodsukker udskilles med urinen.

##### 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 Steglatro

##### Tag ikke Steglatro

- hvis du er allergisk over for ertugliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Steglatro (angivet i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før og mens du tager Steglatro, 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. Steglatro 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 insulinindosis 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.

## **Sukker i urinen**

På grund af dette lægemiddels 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 anden medicin sammen med Steglatro**

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

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



### **Graviditet og amning**

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

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

Det er ukendt, om Steglatro går over i modermælken. Tal med lægen om, hvordan du bedst giver dit barn mad, hvis du tager Steglatro. Tag ikke Steglatro, hvis du ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Steglatro indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Steglatro 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 Steglatro**

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

### **Så meget skal du tage**

- Startdosis for Steglatro er en 5 mg-tablet hver dag. Lægen beslutter, om din dosis skal øges til 15 mg.
- 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 medicinen**

- Synk tabletten; tabletten kan deles eller knuses, hvis du har synkebesvær.
- Tag en tablet hver morgen. Tag så vidt muligt tabletten på samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage den.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Du skal fortsætte med at følge din kost- og motionsplan, mens du tager Steglatro.

### **Hvis du har taget for meget Steglatro**

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

### **Hvis du har glemt at tage Steglatro**

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 Steglatro, 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 dag) som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Steglatro**

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 får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:**

#### **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 Steglatro 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, ørthed 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 en 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, når du tager Steglatro:**

#### **Meget almindelig**

- svampeinfektion i skeden (trøske)

#### **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
- 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)

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

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

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, 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 medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Steglatro indeholder:

- Aktivt stof: ertugliflozin
  - Hver Steglatro 5 mg filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 5 mg ertugliflozin.
  - Hver Steglatro 15 mg filmovertrukken tablet indeholder ertugliflozin L-pyroglutaminsyre svarende til 15 mg ertugliflozin.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460), lactosemonohydrat (se punkt 2), natriumstivelsesglycolat (Type A), magnesiumstearat (E470b).
  - Filmovertræk: hypromellose 2910/6 (E464), lactosemonohydrat (se punkt 2), macrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

- Steglatro 5 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er lyserøde, 6,4 x 6,6 mm, trekantede, med "701" på den ene side og uden prægning på den anden side.
- Steglatro 15 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er røde, 9,0 x 9,4 mm, trekantede, med "702" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Steglatro fås i Alu/PVC/PA/Alu-blister. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blister og 30 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

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 and 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>.