

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tablett
Steglatro 15 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tablett

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 28 mg laktose (som monohydrat).

Steglatro 15 mg filmdrasjerte tablett

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 85 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tablett

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

Steglatro 15 mg filmdrasjerte tablett

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Steglatro er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å bedre glykemisk kontroll:

- som monoterapi hos pasienter hvor bruk av metformin er ansett som uegnet som følge av intoleranse eller kontraindikasjoner.
- som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Oppstart med dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) mindre enn 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl mindre enn 60 ml/min (se pkt. 4.4).

Behandlingen med Steglatro bør avsluttes når eGFR er vedvarende mindre enn 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende mindre enn 45 ml/min.

Steglatro bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, med terminal nyresykdom (ESRD) eller som er i dialyse fordi det ikke er forventet å være effektivt hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering av ertugliflozin er ikke nødvendig på bakgrunn av alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør tas i betraktning (se pkt. 4.4 og 4.8). Det er begrenset erfaring med Steglatro hos pasienter ≥ 75 år.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Hypotensjon/volumdepleksjon

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

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

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

Diabetisk ketoacidose (DKA)

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

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

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

Behandlingen bør avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med ertugliflozin gjenopptas så snart pasientens tilstand er stabilisert.

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

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

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

Sikkerhet og effekt av ertugliflozin hos pasienter med type 1-diabetes er ikke fastslått, og ertugliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med type 1-diabetes. Begrensede data fra kliniske studier

tyder på at DKA forekommer med frekvensen «vanlig» hos pasienter med type 1-diabetes som behandles med SGLT2-hemmere.

Amputasjoner av underekstremiteter

I en pågående klinisk studie med ertugliflozin gitt sammen med eksisterende behandling hos pasienter med type 2-diabetes og etablert kardiovaskulær sykdom i anamnesen, økte insidensen av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) ca. 1,2-1,6 ganger hos pasienter som ble behandlet med ertugliflozin. Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er også sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Da en underliggende mekanisme ikke er etablert, er risikofaktorer for amputasjoner, med unntak av generelle risikofaktorer, ukjent.

Før behandlingsstart med ertugliflozin bør faktorer for økt risiko for amputasjoner vurderes fra pasientens anamnese. Som forebyggende tiltak bør det vurderes å gjøre en nøye monitorering av pasienter med høyere risiko for amputasjonshendelser og rådgi pasientene om viktigheten av rutinemessig forebyggende fotbehandling og opprettholdt adekvat hydrering. Det kan også vurderes å avslutte behandlingen med ertugliflozin hos pasienter som får bivirkninger som kan lede til amputasjoner, slik som hudsår på underekstremiteter, infeksjon, osteomyelitt eller gangren.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av ertugliflozin er avhengig av nyrefunksjonen. Effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og trolig fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Steglatro skal ikke initieres hos pasienter med eGFR mindre enn 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl mindre enn 60 ml/min. Som følge av redusert effekt skal Steglatro seponeres når eGFR er vedvarende mindre enn 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl er vedvarende mindre enn 45 ml/min.

Overvåkning av nyrefunksjonen er anbefalt som følger:

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

Hypoglykemi ved samtidig behandling med insulin og insulinsekretagoger

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

Genitale soppinfeksjoner

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

Urinveisinfeksjoner

Utskillelse av glukose i urinen kan være forbundet med økt risiko for urinveisinfeksjoner. Insidensen av urinveisinfeksjoner var ikke merkbart forskjellig i gruppene som fikk ertugliflozin 5 mg og 15 mg (4,0 % og 4,1 %) og i placebogruppen (3,9 %). De fleste hendelsene var milde eller moderate, og det ble ikke rapportert om alvorlige hendelser. Midlertidig stopp i behandlingen med ertugliflozin bør vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

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

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

Eldre

Eldre pasienter kan ha økt risiko for volumdeplesjon. Pasienter i alderen 65 år og eldre behandlet med ertugliflozin hadde høyere insidens av bivirkninger relatert til volumdeplesjon sammenlignet med yngre pasienter. Det er forventet at ertugliflozin har lavere effekt hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hjertesvikt

Erfaring med New York Heart Association (NYHA) klasse I-II er begrenset, og det er ingen erfaring fra kliniske studier med ertugliflozin i NYHA klasse III-IV.

Laboratorievurdering av urin

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

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

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

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

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

Insulin og insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til ertugliflozin

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

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

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

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

Effekter av ertugliflozin på farmakokinetikken til andre legemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Samlede placebokontrollerte studier som evaluerte Steglatro 5 mg og 15 mg

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

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

Bivirkninger i tabellform

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

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

Tabell 1: Bivirkninger

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

* Se pkt. 4.4.

† For ytterligere informasjon, se avsnittene under.

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

§ Inkluderer: tørste og polydipsi.

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

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Volumdepleksjon

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

komparator, og hos pasienter med eGFR 45 til < 60 ml/min/1,73 m² var insidensen henholdsvis 6,4 %, 3,7 % og 0 %.

Hypoglykemi

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

Gjennom det kliniske programmet ble ketoacidose identifisert hos 3 av 3409 (0,1 %) pasienter behandlet med ertugliflozin og hos 0,0 % av pasienter behandlet med komparator (se pkt. 4.4).

Økt blodkreatinin / redusert glomerulær filtrasjonshastighet og nyrerelaterte bivirkninger

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

Nyrerelaterte bivirkninger (f.eks. akutt nyreskade, nedsatt nyrefunksjon, akutt prerenal svikt) kan forekomme hos pasienter som behandles med ertugliflozin. Spesielt hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon der insidensen av nyrerelaterte bivirkninger var henholdsvis 2,5 %, 1,3 % og 0,6 % hos pasienter behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

Genitale soppinfeksjoner

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeldoser på opptil 300 mg ertugliflozin gitt oralt og gjentatt oral dosering på opptil 100 mg ertugliflozin daglig i 2 uker ga ingen toksisitet hos friske personer. Det ble ikke observert potensielle akutte symptomer og tegn på overdose.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Utskillelse av glukose i urin og urinvolum

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Ertugliflozin er undersøkt som monoterapi og i kombinasjon med metformin og/eller en dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hemmer. Ertugliflozin er også undersøkt i kombinasjon med aktuell diabetesbehandling, som inkluderer insulin og sulfonylurea, hos pasienter med type 2-diabetes og moderat nedsatt nyrefunksjon.

Monoterapi

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

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

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

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

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

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

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

Ertugliflozin som kombinert tilleggshandling til metformin

Totalt 621 pasienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi (≥ 1500 mg/dag), deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin. Pasienter ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin (se tabell 3).

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

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

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

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means», MK-gjennomsnitt) justert for behandling, tid, tidligere antihyperglykemisk medisinering (metformin monoterapi eller metformin + annen AHA), eGFR ved baseline (uavbrutt), randomiseringsstratum for menopausal status (menn, premenopausale kvinner, kvinner som er perimenopausale eller som har vært postmenopausale < 3 år, kvinner som har vært postmenopausale ≥ 3 år) og interaksjon mellom tid og behandling.

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

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

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

Totalt 1326 pasienter med type 2-diabetes som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi deltok i en randomisert, dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert multisenterstudie over 52 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin. Pasientene, som fikk metformin monoterapi (≥ 1500 mg/dag), ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller glimepirid gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin. Glimepirid ble initiert med 1 mg/dag og opptitrert til maksimal dose på 6 eller 8 mg/dag (avhengig av maksimal godkjent dose i hvert land), maksimal tolerert dose eller nedtitrert for å unngå eller for å håndtere hypoglykemi. Gjennomsnittlig daglig dose med glimepirid var 3,0 mg (se tabell 4).

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

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

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

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means», MK-gjennomsnitt) justert for behandling, tid, tidligere antihyperglykemisk medisiner (monoterapi eller duoterapi), eGFR ved baseline (uavbrutt) og interaksjon mellom tid og behandling. Tid ble sett på som en kategorisk variabel.

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

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

Faktoriell studie med ertugliflozin og sitagliptin som kombinert tilleggsbehandling med metformin

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

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

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

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

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

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

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

Ertugliflozin som kombinert tilleggsbehandling med metformin og sitagliptin

Totalt 463 pasienter med type 2-diabetes som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (≥ 1500 mg/dag) og sitagliptin 100 mg en gang daglig deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin. Pasientene ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt basisbehandling med metformin og sitagliptin (se tabell 6).

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

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

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

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means», MK-gjennomsnitt) justert for behandling, tid, tidligere

antihyperglykemisk medisinering.
* p < 0,001 sammenlignet med placebo.

Kombinasjonsbehandling med ertugliflozin og sitagliptin

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

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

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

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

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means», MK-gjennomsnitt) justert etter en longitudinal modell som inkluderte termer for behandling, tid og interaksjon mellom tid og behandling.

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

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

Moderat nedsatt nyrefunksjon

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

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

Fastende plasmaglukose (FPG)

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

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

Effekt hos pasienter med HbA1c \geq 8 % ved baseline

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

I studien av ertugliflozin gitt som tillegg til metformin hos pasienter med HbA1c 7,0-10,5 % ved baseline, var de placebokorrigerede reduksjonene i HbA1c i undergruppen av pasienter med HbA1c \geq 9 % ved baseline henholdsvis 1,31 % og 1,43 % ved bruk av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg.

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

Postprandial glukose (PPG)

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

Blodtrykk

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

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

Undergruppeanalyse

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ertugliflozin i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell introduksjon

Farmakokinetikken til ertugliflozin er tilsvarende hos friske personer og pasienter med type 2-diabetes. Gjennomsnittlig AUC i plasma og C_{max} ved steady state var henholdsvis 398 ng·timer/ml og 81 ng/ml ved behandling med ertugliflozin 5 mg en gang daglig, og henholdsvis 1193 ng·timer/ml og 268 ng/ml ved behandling med ertugliflozin 15 mg en gang daglig. Steady state oppnås etter behandling med ertugliflozin en gang daglig i 4 til 6 dager. Ertugliflozin viser ikke tidsavhengig farmakokinetikk og akkumuleres opptil 10-40 % i plasma etter gjentatt dosering.

Absorpsjon

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

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en klinisk farmakologistudie i fase 1 med pasienter med type 2-diabetes og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslått ved eGFR) var gjennomsnittlig økning i AUC for ertugliflozin $\leq 1,7$ ganger etter en enkeltdose med ertugliflozin 15 mg, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Disse økningene i AUC for ertugliflozin er ikke ansett å være av klinisk betydning. Det var ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i C_{max} for ertugliflozin blant de ulike nyrefunksjonsgruppene. Utskillelsen av glukose i urin over 24 timer avtok med økende alvorlighetsgrad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Plasmaproteinbindingen av ertugliflozin var upåvirket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Det er ikke gjennomført studier med ertugliflozin hos pediatriske pasienter.

Effekter på alder, kroppsvekt, kjønn og rase

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

Legemiddelinteraksjoner

Vurdering av ertugliflozin in vitro

Ertugliflozin og ertugliflozinglykuronider verken hemmet eller inaktiverte CYP-ene 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eller 3A4 i *in vitro*-studier, og induserte ikke CYP-ene 1A2, 2B6 eller 3A4.

Ertugliflozin og ertugliflozinglykuronider hemmet ikke aktiviteten til UGT-ene 1A6, 1A9 eller 2B7 *in vitro*. Ved høyere konsentrasjoner, som ikke er av klinisk relevans, var ertugliflozin en svak hemmer av UGT-ene 1A1 og 1A4 *in vitro*. Ertugliflozinglykuronider hadde ingen effekt på disse isoformene. Det er generelt lite sannsynlig at ertugliflozin påvirker farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler som elimineres av disse enzymene.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Generell toksisitet

Det ble gjennomført orale toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder i opptil henholdsvis 13, 26 og 39 uker. Tegn på toksisitet som ble ansett som skadelige ble generelt observert ved eksponeringer ≥ 77 ganger human ubundet eksponering (AUC) ved maksimal anbefalt human dose (MAHD) på 15 mg/dag. Det meste av toksisiteten var i overensstemmelse med farmakologi relatert til utskillelse av glukose via urin, og inkluderte redusert kroppsvekt og kroppsfett, økt matinntak, diaré, dehydrering, redusert serumglukose og økninger i andre serumparametre som reflekterer økt proteinmetabolisme, glukoneogenese og elektrolyttubalanse, og urinforandringer som polyuri, glukosuri og kalsiuri. Mikroskopiske forandringer relatert til glukosuri og/eller kalsiuri, som bare ble observert i gnagere, inkluderte dilatasjon av renale tubuli, hypertrofi av zona glomerulosa i binyrene (rotter) og forstørret trabekulært bein (rotter). Bortsett fra emese ble det ikke sett skadelig toksisitet hos hunder som fikk 379 ganger human ubundet eksponering (AUC) ved MAHD på 15 mg/dag.

Karsinogenese

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

Mutagenese

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

Reproduksjonstoksikologi

I studien av fertilitet og embryonal utvikling hos rotte, fikk hann- og hunnrotter ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Det ble ikke sett effekter på fertilitet ved doser på 250 mg/kg/dag (ca. 386 ganger human ubundet eksponering ved MAHD på 15 mg/dag basert på AUC-sammenligninger).

Ertugliflozin hadde ingen negativ effekt på utviklingen hos rotter og kaniner ved maternell eksponering som var henholdsvis 239 og 1069 ganger human eksponering ved klinisk dose på 15 mg/dag, basert på AUC. Ved maternell toksisk dose hos rotter (250 mg/kg/dag) ble det sett lavere føtal overlevelse og høyere insidens av visceral misdannelse ved maternell eksponering som var 510 ganger maksimal klinisk dose på 15 mg/dag.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

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

Filmdrasjering

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av alu/PVC/PA/alu.

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

30 × 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1267/001

EU/1/18/1267/002

EU/1/18/1267/003

EU/1/18/1267/004

EU/1/18/1267/005

EU/1/18/1267/006

EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
BELGIA

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency). Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR STEGLATRO 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter
ertugliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Steglatro 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER FOR STEGLATRO 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Steglatro 5 mg tabletter
ertugliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR STEGLATRO 15 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter
ertugliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Steglatro 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER FOR STEGLATRO 15 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Steglatro 15 mg tabletter
ertugliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter ertugliflozin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Steglatro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Steglatro
3. Hvordan du bruker Steglatro
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Steglatro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Steglatro er og hva det brukes mot

Hva Steglatro er

Steglatro inneholder virkestoffet ertugliflozin.

Steglatro tilhører en gruppe legemidler som kalles natriumglukose-kotransportør-2 (SGLT2)-hemmere.

Hva Steglatro brukes mot

- Steglatro senker blodsukkernivået hos voksne pasienter (18 år og eldre) med type 2-diabetes.
- Steglatro kan brukes alene eller sammen med noen andre legemidler som senker blodsukkeret.
- Du må fortsette å følge planen din for kosthold og fysisk aktivitet mens du bruker Steglatro.

Hvordan Steglatro virker

Ertugliflozin virker ved å blokkere SGLT2-proteinet i nyrene dine. Dette gjør at blodsukker fjernes via urinen din.

Hva er type 2 diabetes?

Type 2-diabetes er en sykdom der kroppen ikke produserer nok insulin, eller der insulinet som kroppen produserer ikke fungerer så bra som det skal. Kroppen din kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, øker innholdet av sukker (glukose) i blodet. Dette kan medføre alvorlige sykdommer som hjerteinfarkt, nyresykdom, blindhet og dårlig sirkulasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Steglatro

Bruk ikke Steglatro:

- dersom du er allergisk overfor ertugliflozin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Steglatro dersom du:

- har nyreproblemer.
- har eller har hatt soppinfeksjoner i skjeden eller på penis.
- noensinne har hatt alvorlig hjertesykdom eller dersom du har hatt hjerneslag.
- har type 1-diabetes. Steglatro skal ikke brukes til å behandle denne tilstanden.
- bruker andre legemidler mot diabetes. Noen legemidler gjør at du har større sjanse for å få lavt blodsukker.
- kan være i risikozonen for å bli dehydrert (væskemangel, for eksempel hvis du tar legemidler som øker urinproduksjonen [vanndrivende, diuretika] eller senker blodtrykket, eller hvis du er over 65 år gammel). Spør hva du kan gjøre for å forhindre dehydrering.
- opplever rask vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet, søtlig lukt fra pusten, søtlig eller metallisk smak i munnen eller endret lukt fra urinen eller svetten din, kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart. Disse symptomene kan være tegn på “diabetisk ketoacidose” – et problem du kan oppleve ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av “ketonlegemer” i urinen eller blodet ditt, noe som påvises ved prøver. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulin dose eller økt insulinbehov som følge av en stor operasjon eller alvorlig sykdom.
- har hatt amputasjoner i beina.

Det er viktig at du undersøker føttene dine regelmessig og følger ethvert råd fra helsepersonell om fotbehandling og tilstrekkelig fuktighetspleie. Du må straks fortelle det til legen din dersom du oppdager sår eller misfarging, eller dersom du blir øm eller får smerter i føttene dine. Noen studier indikerer at det å bruke ertugliflozin kan ha bidratt til å øke antallet tilfeller av amputasjoner i beina (hovedsakelig tær).

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren, som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Lavt blodsukker (hypoglykemi) kan forekomme når dette legemidlet brukes i kombinasjon med insulin eller legemidler som øker insulinfrigjøringen fra bukspyttkjertelen. Det kan være at legen vil redusere dosen din med insulin eller andre legemidler.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har spørsmål til bruken av dette legemidlet.

Uringlukose

På grunn av måten dette legemidlet virker, vil urinen din teste positivt på sukker (glukose) mens du bruker dette legemidlet.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år skal ikke bruke dette legemidlet. Det er ikke kjent om legemidlet er sikkert og effektivt til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Steglatro

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg spesielt med lege:

- dersom du bruker legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika).
- dersom du bruker andre legemidler som senker blodsukkeret ditt, slik som insulin eller legemidler som øker insulinfrigjøringen fra bukspyttkjertelen.

Rådfør deg med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller dersom du er usikker).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Steglatro kan skade det ufødte barnet ditt. Dersom du er gravid, rådfør deg med legen din om den beste måten å kontrollere blodsukkeret på mens du er gravid. Ikke bruk Steglatro dersom du er gravid.

Det er ikke kjent om Steglatro går over i morsmelk. Rådfør deg med legen din om den beste måten å mate barnet ditt dersom du tar Steglatro. Ikke bruk Steglatro dersom du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Dersom du tar dette legemidlet sammen med insulin eller legemidler som øker insulinfrigjøringen fra bukspyttkjertelen, kan det forårsake for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi), noe som kan gi symptomer som skjelvinger, svette og synsforandringer, og det kan påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk noen former for verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du tar Steglatro.

Steglatro inneholder laktose

Steglatro inneholder laktose (melkesukker). Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet, dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse for noen typer sukker.

3. Hvordan du bruker Steglatro

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Startdosen med Steglatro er én 5 mg tablett hver dag. Legen din vil avgjøre om du skal øke dosen til 15 mg.
- Legen din vil forskrive den dosen som er riktig for deg. Du må ikke endre dosen med mindre legen din har bedt deg gjøre det.

Slik tar du dette legemidlet

- Svelg tablett. Dersom du har svelgeproblemer, kan tablett deles eller knuses.
- Ta én tablett hver morgen. Prøv å ta den til samme tid hver dag. Det vil hjelpe deg til å huske på å ta den.
- Du kan ta tablett med eller uten mat.
- Du må fortsette å følge planen din for diett og fysisk aktivitet mens du bruker Steglatro.

Dersom du tar for mye av Steglatro

Rådfør deg umiddelbart med lege eller apotek dersom du tar for mye Steglatro.

Dersom du har glemt å ta Steglatro

Dersom du glemmer en dose, ta den så snart du kommer på det. Dersom det snart er tid for den neste dosen, hopper du imidlertid over den glemte dosen og fortsetter den vanlige doseringsplanen.

Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Steglatro

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen din. Hvis du avbryter behandlingen kan blodsukkernivået ditt stige.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

Diabetisk ketoacidose (sjelden, kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Dette er tegnene på diabetisk ketoacidose (se også avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»):

- økte nivåer av «ketonlegemer» i urinen og blodet ditt
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet
- søtlig lukt fra pusten, søtlig eller metallisk smak i munnen, eller endret lukt fra urinen eller svetten din

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen din kan bestemme seg for å stoppe behandlingen din med Steglatro midlertidig eller permanent.

Nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren (ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler» for symptomer).

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever følgende bivirkninger:

Dehydrering (for stort væsketap fra kroppen, vanlig, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Tegn på dehydrering inkluderer:

- munntørhet
- svimmelhet, ørhet eller svakhet, spesielt når du reiser deg opp
- besvimelse

Du kan ha større risiko for å bli dehydrert dersom du:

- har nyreproblemer
- bruker legemidler som øker urinproduksjonen (vanndrivende, diuretika) eller som senker blodtrykket
- er 65 år eller eldre

Lavt blodsukker (hypoglykemi, vanlig)

Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle lavt blodsukker og hva du skal gjøre dersom du opplever noen av symptomene eller tegnene nevnt under. Det kan være at legen reduserer dosen din med insulin eller andre legemidler mot diabetes.

Tegn og symptomer på lavt blodsukker kan være:

- hodepine
- søvnighet
- irritasjon
- sult
- svimmelhet
- forvirring
- svette
- nervøsitet
- svakhet
- raske hjerteslag

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Andre bivirkninger ved bruk av Steglatro:

Svært vanlige

- soppinfeksjon i skjeden

Vanlige

- soppinfeksjoner på penis
- endret vannlating, inkludert hastebehov for å late vannet oftere, i store mengder eller om natten
- tørste
- kløe i skjeden
- blodprøver kan vise forandringer i mengden av urea i blodet ditt
- blodprøver kan vise forandringer i mengden av totalkolesterol og dårlig kolesterol (kalt LDL, en type fett i blodet ditt)
- blodprøver kan vise forandringer i mengden av røde blodceller i blodet ditt (kalt hemoglobin)

Mindre vanlige

- blodprøver kan vise forandringer som er relatert til nyrefunksjonen (som kreatinin)
- smertefull vannlating

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Steglatro

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ikke bruk dette legemidlet dersom pakningen er skadet eller viser tegn på å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Steglatro

- Virkestoff er ertugliflozin.
 - Hver Steglatro 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglytaminsyre).
 - Hver Steglatro 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin-L-pyroglytaminsyre).
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460), laktosemonohydrat (se pkt. 2), natriumstivelseglykolat (type A), magnesiumstearat (E470b).
 - Filmdrasjering: hypromellose 2910/6 (E464), laktosemonohydrat (se pkt. 2), makrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172).

Hvordan Steglatro ser ut og innholdet i pakningen

- Steglatro 5 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er rosa, 6,4 × 6,6 mm, triangelformede, merket med «701» på den ene siden og umerket på den andre siden.
- Steglatro 15 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er røde, 9,0 × 9,4 mm, triangelformede, merket med «702» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Steglatro er tilgjengelig i blisterpakninger av alu/PVC/PA/alu. Pakningsstørrelsene er 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger og 30 × 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 - Zone A
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
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
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)
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
msd-medizin@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
clie@merck.com

România

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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