

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglatro 5 mg filmdragerade tabletter
Steglatro 15 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Steglatro 5 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 28 mg laktos (som monohydrat).

Steglatro 15 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 85 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Steglatro 5 mg filmdragerade tabletter

Rosa, 6,4 x 6,6 mm, triangelformade, filmdragerade tabletter präglade med ”701” på ena sidan och släta på andra sidan.

Steglatro 15 mg filmdragerade tabletter

Röda, 9,0 x 9,4 mm, triangelformade, filmdragerade tabletter präglade med ”702” på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Steglatro är avsett för vuxna från 18 års ålder med typ 2-diabetes mellitus som ett tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen:

- som monoterapi hos patienter för vilka användning av metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

(För studiedata avseende kombinationsbehandlingar och effekter på glykemisk kontroll, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av ertugliflozin är 5 mg en gång dagligen. Hos patienter som tolererar 5 mg ertugliflozin en gång dagligen kan dosen ökas till 15 mg en gång dagligen om ytterligare glykemisk kontroll behövs.

När ertugliflozin används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog, kan dosen insulin eller insulinsekretagogen behöva sänkas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Hos patienter med volymförlust rekommenderas korrigerings av detta tillstånd innan behandling med ertugliflozin påbörjas (se avsnitt 4.4).

Vid missad dos ska dosen tas så snart patienten kommer ihåg. Patienten ska inte ta två doser av Steglatro på samma dag.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Utvärdering av njurfunktionen rekommenderas innan behandling med Steglatro påbörjas och regelbundet därefter (se avsnitt 4.4).

Initiering av behandling med detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med en estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) som understiger 60 ml/min/1,73 m² eller ett CrCl som understiger 60 ml/min (se avsnitt 4.4).

Steglatro ska sättas ut när eGFR konstant understiger 45 ml/min/1,73 m² eller när CrCl konstant understiger 45 ml/min.

Steglatro ska inte användas av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, med terminal njursvikt (ESRD, end-stage renal disease) eller som står på dialysbehandling, eftersom det inte förväntas vara effektivt hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Dosen av ertugliflozin behöver inte justeras för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Ertugliflozin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering av ertugliflozin rekommenderas baserat på ålder. Hänsyn ska tas till njurfunktionen och risken för volymförlust (se avsnitt 4.4 och 4.8). Det finns begränsad erfarenhet av behandling med Steglatro hos patienter som är ≥ 75 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ertugliflozin för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Steglatro ska tas peroralt en gång dagligen på morgonen, med eller utan mat. Vid sväljsvårigheter kan tablettens delas eller krossas eftersom det är en beredningsform med omedelbar frisättning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Steglatro ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus.

Hypotoni/volymförlust

Ertugliflozin orsakar osmotisk diures, som kan leda till minskad intravaskulär volym. Därför kan symtomatisk hypotoni förekomma efter påbörjad behandling med Steglatro (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR understiger 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min), äldre patienter (≥ 65 år), patienter som står på diuretika eller patienter som står på blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen. Innan behandling med Steglatro påbörjas ska volymstatus utvärderas och korrigeras vid behov. Patienten ska kontrolleras för tecken och symtom efter behandlingsstart.

På grund av sin verkningsmekanism inducerar ertugliflozin osmotisk diures, ökar serumkreatinin och sänker eGFR. Ökningarna av serumkreatinin och sänkningarna av eGFR var större hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Vid tillstånd som kan leda till vätskeförlust (t.ex. magtarmsjukdom) rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. kroppslig undersökning, blodtrycksmätning, laboratorietester inklusive hematokrit) och elektrolyter för patienter som får ertugliflozin. Tillfälligt avbrott av behandlingen med ertugliflozin bör övervägas till dess att vätskeförlusten har korrigerats.

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av DKA, inklusive livshotande och dödliga fall, har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med natrium-glukos-kotransportör-2- (SGLT2)-hämmare, och fall har rapporterats i kliniska studier med ertugliflozin. I ett antal fall var tillståndet atypiskt med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om det är större sannolikhet att DKA uppträder vid högre doser av ertugliflozin.

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas i händelse av icke-specifika symtom såsom illamående, kräkningar, anorexi, buksmärter, överdriven törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnhet. Patienten ska utvärderas för ketoacidosis omedelbart om dessa symtom uppträder, oavsett blodglukosnivå.

Hos patienter där DKA misstänkts eller är diagnosticerat ska behandlingen med ertugliflozin avbrytas omedelbart.

Behandlingen bör avbrytas hos patienter som lagts in på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga sjukdomar. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandling med ertugliflozin kan återupptas när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan behandlingen med ertugliflozin påbörjas ska faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidosis beaktas.

Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA innefattar patienter med en låg reserv av funktionella betaceller (t.ex. patienter med typ 2-diabetes med lågt C-peptidvärde eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som medför begränsat födointag eller allvarlig dehydrering, patienter där insulin dosen minskas samt patienter med ökat insulinbehov till följd av akut sjukdom, kirurgiskt ingrepp eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Återinsättning av SGLT2-hämmare rekommenderas inte hos patienter som tidigare har drabbats av DKA under behandling med SGLT2-hämmare, om inte en annan tydlig utlösande faktor har identifierats och åtgärdats.

Säkerhet och effekt för ertugliflozin för patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts och ertugliflozin ska inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. Begränsade data från kliniska studier tyder på att DKA förekommer med frekvensen ”vanlig” när patienter med typ 1-diabetes behandlas med SGLT2-hämmare.

Amputation av nedre extremiteter

I en pågående klinisk studie där ertugliflozin adderats till befintlig behandling av patienter med typ 2-diabetes och med en anamnes av etablerad hjärt-kärlsjukdom, har en ungefärlig 1,2-1,6-faldig ökning av fall av amputationer av de nedre extremiteterna (främst tår) observerats hos patienter som behandlats med ertugliflozin. En ökning av antalet fall av amputationer av de nedre extremiteterna (främst tår) har också observerats i kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Då underliggande mekanism inte har fastställts är riskfaktorer, förutom generella riskfaktorer, för amputation okända.

Innan behandling med ertugliflozin påbörjas ska faktorer som kan utgöra ökad risk för amputation i patientens anamnes beaktas. I förebyggande syfte bör bevakning av patienter med högre risk för amputation övervägas, samt patienten rådgas om vikten av regelbunden fotvård och återfuktning i förebyggande syfte. Behandlingsstopp med ertugliflozin bör även övervägas för patienter som utvecklar symptom som kan föregå amputation, såsom hudsår i nedre extremiteter, infektion, osteomyelit eller gangrän.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av ertugliflozin är beroende av njurfunktionen och effekten är minskad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt helt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Behandling med Steglatro ska inte påbörjas hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min. På grund av minskad effekt ska Steglatro sättas ut när eGFR konstant understiger 45 ml/min/1,73 m² eller när CrCl konstant understiger 45 ml/min.

Kontroll av njurfunktionen rekommenderas enligt följande:

- Innan behandling med ertugliflozin påbörjas och regelbundet under behandling (se avsnitt 4.2).
- Oftare hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller ett CrCl under 60 ml/min.

Hypoglykemi vid samtidig användning av insulin och insulinsekretagoger

Ertugliflozin kan öka risken för hypoglykemi när det används i kombination med insulin och/eller en insulinsekretagog, som är kända för att orsaka hypoglykemi (se avsnitt 4.8). Vid användning i kombination med ertugliflozin kan därför insulin- eller insulinsekretagogdosen behöva sänkas för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Genitala svampinfektioner

Ertugliflozin ökar risken för genitala svampinfektioner. I studier med SGLT2-hämmare ökade sannolikheten att utveckla genitala svampinfektioner hos patienter som tidigare haft genitala svampinfektioner samt hos män som inte är omskurna (se avsnitt 4.8). Patienterna ska monitoreras och behandlas efter behov.

Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos via urin kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektioner. Incidensen av urinvägsinfektioner skilde sig inte märkbart mellan grupperna som fick ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg (4,0 % och 4,1 %) och placebogrupperna (3,9 %). De flesta händelserna var lindriga eller måttliga och inga allvarliga fall rapporterades. Tillfällig utsättning av ertugliflozin ska övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Detta är en

sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutgrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådats att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Steglatro sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Äldre patienter

Äldre patienter kan löpa ökad risk för volymförlust. Patienter som var 65 år eller äldre och som behandlades med ertugliflozin hade en högre incidens av biverkningar relaterade till volymförlust än yngre patienter. Ertugliflozin förväntas ha minskad effekt hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hjärtsvikt

Erfarenheten i New York Heart Association (NYHA) klass I-II är begränsad och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med ertugliflozin i NYHA-klass III-IV.

Laboratorieanalyser av urin

På grund av verkningsmekanismen kommer urinen från patienter som tar Steglatro att vara positiv för glukos. Alternativa metoder att övervaka den glykemiska kontrollen ska användas.

Interferens med analys av 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG)-analys

Övervakning av den glykemiska kontrollen med 1,5 AG-analys rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5 AG inte är tillförlitliga för bedömning av den glykemiska kontrollen hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Alternativa metoder att övervaka den glykemiska kontrollen ska användas.

Laktos

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Ertugliflozin kan förstärka den vätskedrivande effekten hos diuretika och kan öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, som sulfonylurea, kan orsaka hypoglykemi. Ertugliflozin kan öka risken för hypoglykemi när det används i kombination med insulin och/eller en insulinsekretagog. Vid användning i kombination med ertugliflozin kan därför insulin- eller insulinsekretagogdosen behöva sänkas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels effekter på ertugliflozins farmakokinetik

Metabolism via UGT1A9 och UGT2B7 är den primära clearancemekanismen för ertugliflozin.

Interaktionsstudier utförda på friska personer, där engångsdoser använts, tyder på att farmakokinetiken för ertugliflozin inte förändras av sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin.

Upprepade doser av rifampicin (inducerare av UGT och CYP) minskar AUC och C_{\max} för ertugliflozin med 39 % respektive 15 %. Denna minskning av exponeringen anses inte vara kliniskt relevant och därför rekommenderas ingen dosjustering. En kliniskt relevant effekt av andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) förväntas inte.

Effekten av UGT-hämmare på farmakokinetiken hos ertugliflozin har inte studerats kliniskt, men en potentiell ökning i exponering av ertugliflozin på grund av UGT-hämmare anses inte vara kliniskt relevant.

Ertugliflozins effekter på andra läkemedels farmakokinetik

Interaktionsstudier utförda på friska frivilliga tyder på att ertugliflozin inte har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för sitagliptin, metformin och glimepirid.

Samtidig administrering av simvastatin och ertugliflozin resulterade i en ökning av AUC och C_{\max} för simvastatin med 24 % respektive 19 % och en ökning av AUC och C_{\max} för simvastatinsyra med 30 % respektive 16 %. Mekanismen bakom de små ökningarna av simvastatin och simvastatinsyra är okänd och medieras inte genom att ertugliflozin hämmar OATP. Dessa ökningarna anses inte vara kliniskt betydelsefulla.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av ertugliflozin i gravida kvinnor. Baserat på resultat från djurstudier kan ertugliflozin påverka njurarnas utveckling och mognad (se avsnitt 5.3). Därför ska Steglatro inte användas under graviditet.

Amning

Det finns ingen information om förekomsten av ertugliflozin i bröstmjolk, effekter på ammade spädbarn eller effekter på mjölkproduktionen. Ertugliflozin förekommer i mjölk hos digivande råttor och orsakade effekter hos avkomman från digivande råttor. Farmakologiskt medierade effekter observerades hos unga råttor (se avsnitt 5.3). Eftersom människans njurar mognar *in utero* och under de två första levnadsåren, då exponering via amning kan förekomma, kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Steglatro ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av ertugliflozin på fertiliteten hos människa har inte studerats. Inga effekter på fertiliteten observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ertugliflozin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om risken för hypoglykemi när Steglatro används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog och om den förhöjda risken för biverkningar relaterade till volymförlust, t.ex. postural yrsel (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8)

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sammanlagda data från placebokontrollerade studier av Steglatro 5 mg och 15 mg

Den primära utvärderingen av säkerheten utfördes på sammanslagna data från tre 26-veckors placebokontrollerade studier. Ertugliflozin användes som monoterapi i en studie och som tilläggsbehandling i två studier (se avsnitt 5.1). Dessa data speglar exponering av ertugliflozin under i

genomsnitt 25 veckor hos 1 029 patienter. Patienterna fick ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gång dagligen.

De vanligast rapporterade biverkningarna över hela det kliniska programmet var vulvovaginal svampinfektion samt andra genitila svampinfektioner hos kvinnor. Allvarlig diabetesketoacidosis förekom sällan. Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” för frekvenser och se avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Nedan listade biverkningar klassificeras efter frekvens och organsystem (SOC). Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Vulvovaginal svampinfektion och andra genitila svampinfektioner hos kvinnor* [†]
Vanliga	Candida balanit och andra genitila svampinfektioner hos män* [†]
Ingen känd frekvens	Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)*
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi* [†]
Sällsynta	Diabetesketoacidosis* [†]
Blodkärl	
Vanliga	Volymförlust* [†]
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Ökad urinering [‡]
Mindre vanliga	Dysuri, förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet [†]
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Vulvovaginal pruritus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Törst [§]
Undersökningar	
Vanliga	Förändrade serumlipider [¶] , förhöjt hemoglobin ^{**} , förhöjd blodurea (BUN) ^{¶¶}

* Se avsnitt 4.4.

[†] Se nedanstående delavsnitt för mer information.

[‡] Inkluderar: pollakiuri, miktionssträngningar, polyuri, ökad urinproduktion och nokturi.

[§] Inkluderar: törst och polydipsi.

[¶] Genomsnittliga procentuella förändringar från utgångsvärdet för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg var för LDL-C 5,8 % och 8,4 % jämfört med placebo 3,2 %, för total kolesterol 2,8 % och 5,7 %, jämfört med placebo 1,1 %, dock var HDL-C 6,2 % och 7,6 % jämfört med placebo 1,9 %. Median förändring i procent från utgångsvärdet för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg var för triglycerider -3,9 % och -1,7 % jämfört med placebo 4,5 %.

^{**} Andelen personer som hade minst 1 ökning i hemoglobin $> 2,0$ g/dl var högre i ertugliflozin 5 mg och 15 mg grupperna (4,7 % respektive 4,1 %) jämfört med placebogruppen (0,6 %).

^{¶¶} Andelen personer som uppvisade ökning av BUN värden ≥ 50 % och värde $> ULN$ (upper limit of normal) var numeriskt högre i ertugliflozin 5 mg gruppen och högre i 15 mg gruppen (7,9 % respektive 9,8 %) i förhållande till placebogruppen (5,1 %).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Volymförlust

Ertugliflozin orsakar osmotisk diures, som kan leda till minskad intravaskulär volym och biverkningar relaterade till volymförlust. I sammanslagna data från placebokontrollerade studier var incidensen av

biverkningar relaterade till volymförlust (dehydrering, postural yrsel, presynkope, synkope, hypotoni och ortostatisk hypotoni) låg (<2 %) utan påtagliga skillnader mellan ertugliflozin- och placebogrupporna. I subgruppsanalyser av en större mängd sammanslagna data från fas 3-studier hade patienter med eGFR <60 ml/min/1,73 m², patienter ≥ 65 år och patienter på diuretika en högre incidens av volymförlust i ertugliflozingrouperna än i gruppen som fick jämförelseläkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.4). Hos patienter med eGFR <60 ml/min/1,73 m² var incidensen 5,1 %, 2,6 % och 0,5 % för ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive jämförelsegruppen och för patienter med eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m² var incidensen 6,4 %, 3,7 % respektive 0 %.

Hypoglykemi

I sammanslagna data från placebokontrollerade studier var incidensen av dokumenterad hypoglykemi högre för ertugliflozin 5 mg och 15 mg (5,0 % och 4,5 %) jämfört med placebo (2,9 %). I denna population var incidensen av svår hypoglykemi 0,4 % i vardera gruppen. När ertugliflozin användes som monoterapi var incidensen av hypoglykemiska händelser 2,6 % i bägge grupperna som behandlades med ertugliflozin och 0,7 % i placebogruppen. När ertugliflozin används som tillägg till metformin var incidensen av hypoglykemiska händelser 7,2 % i gruppen som fick ertugliflozin 5 mg, 7,8 % i gruppen som fick ertugliflozin 15 mg och 4,3 % i placebogruppen.

När ertugliflozin lades till metformin och jämfördes med sulfonylurea var incidensen av hypoglykemi högre för sulfonylurea (27 %) än för ertugliflozin (5,6 % och 8,2 % för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg).

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som tog insulin, SU eller meglitinider som bakgrundsmedicinering var den dokumenterade incidensen av hypoglykemi 36 %, 27 % och 36 % för ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Diabetesketoacidosis

I det kliniska programmet identifierades ketoacidosis hos 3 av 3 409 (0,1 %) patienter behandlade med ertugliflozin och hos 0,0 % av de patienter som behandlades med jämförelseläkemedel (se avsnitt 4.4).

Förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet och njurrelaterade händelser

Initiala öknings av genomsnittligt kreatinin och sänkningar av eGFR hos patienter som behandlades med ertugliflozin var generellt övergående under fortsatt behandling. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion vid studiestart hade större genomsnittliga förändringar, vilka inte hade återgått till utgångsvärdet vid vecka 26. Dessa förändringar gick tillbaka efter att behandlingen sattes ut.

Njurrelaterade biverkningar (t.ex. akut njurskada, nedsatt njurfunktion, akut prerenal svikt) kan förekomma hos patienter som behandlas med ertugliflozin, särskilt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion där incidensen av njurrelaterade biverkningar var 2,5 %, 1,3 % och 0,6 % vid behandling med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo.

Genitala svampinfektioner

I sammanslagna data från placebokontrollerade kliniska studier förekom kvinnlig genital svampinfektion (t.ex. genital candidiasis, genital svampinfektion, vaginal infektion, vulvit, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampinfektion, vulvovaginit) hos 9,1 %, 12 %, och 3,0 % av de kvinnor som behandlades med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. Behandlingen sattes ut på grund av genitala svampinfektioner hos 0,6 % och 0 % av de kvinnliga patienter som behandlades med ertugliflozin respektive placebo (se avsnitt 4.4).

I samma sammanslagna data förekom manliga genitala svampinfektioner (t.ex. candida balanit, balanopostit, genital infektion, genital svampinfektion) hos 3,7 %, 4,2 % och 0,4 % av de män som behandlades med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. Manliga genitala svampinfektioner var vanligare bland män som inte är omskurna. Behandlingen sattes ut på grund av svampinfektioner hos 0,2 % och 0 % av de manliga patienter som behandlades med ertugliflozin respektive placebo. I sällsynta fall rapporterades fimos och i vissa fall utfördes omskärelse (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Ertugliflozin visade ingen toxicitet hos friska personer vid perorala engångsdoser på upp till 300 mg eller vid upprepade doser på upp till 100 mg dagligen i 2 veckor. Inga potentiella akuta symtom eller tecken på överdosering identifierades.

I händelse av överdosering ska sedvanliga understödande åtgärder vidtas (t.ex. avlägsnande av ej absorberat material från magtarmkanalen, klinisk monitorering och understödande behandling) beroende på patientens kliniska status. Eliminering av ertugliflozin med hemodialys har inte studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2) hämmare, ATC-kod: A10BK04.

Verkningsmekanism

SGLT2 är den viktigaste transportören som ansvarar för återabsorption av glukos från glomerulusfiltratet tillbaka till blodet. Ertugliflozin är en potent, selektiv och reversibel hämmare av SGLT2. Genom att hämma SGLT2 minskar ertugliflozin den renala återabsorptionen av filtrerat glukos och sänker den renala tröskeln för glukos, och ökar därigenom utsöndringen av glukos via urinen.

Farmakodynamisk effekt

Glukosutsöndring i urin och urinvoly

Dosberoende ökning av den mängd glukos som utsöndras i urinen observerades hos friska personer och hos patienter med typ 2-diabetes mellitus efter engångsdoser och upprepade administrering av ertugliflozin. Dos-responsmodellering tyder på att ertugliflozin 5 mg och 15 mg resulterar i nära maximal glukosutsöndring i urinen (UGE) hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och ger 87 % respektive 96 % av maximal hämning.

Klinisk effekt och säkerhet

Ertugliflozins effekt och säkerhet har studerats i 7 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade jämförande, kliniska multicenterstudier i fas 3 på 4 863 patienter med typ 2-diabetes, inklusive en studie på 468 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Andelen vita var 76,8 %, 13,3 % var asiater, 5,0 % var svarta och 4,8 % var av annan etnicitet. Latinamerikaner utgjorde 24,2 % av populationen. Patienternas genomsnittliga ålder var 57,8 år (intervall 21 år till 87 år); 25,8 % av patienterna var ≥ 65 år och 4,5 % var ≥ 75 år.

Ertugliflozin har studerats som monoterapi och i kombination med metformin och/eller en dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-hämmare. Ertugliflozin har också studerats i kombination med aktuella diabetesbehandlingar, inklusive insulin och en sulfonylurea, hos patienter med typ 2-diabetes med måttligt nedsatt njurfunktion.

Monoterapi

Totalt 461 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med kost och motion deltog i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 26-veckors multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin i monoterapi. Dessa patienter, som inte fick någon

bakgrundsbehandling med antihyperglykemiska läkemedel, randomiserades till ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo givet en gång dagligen (se tabell 2).

Tabell 2: Resultat vecka 26 från en placebokontrollerad studie av Steglatro som monoterapi*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=156	N=151	N=153
Utgångsvärde (medelvärde)	8,2	8,4	8,1
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-0,8	-1,0	0,2
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Patienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Kroppsvikt (kg)	N=156	N=152	N=153
Utgångsvärde (medelvärde)	94,0	90,6	94,2
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N inkluderar alla randomiserade, behandlade patienter som hade minst en mätning av utfallsvariabeln.

[†] Minsta kvadratmedelvärde justerat för behandling, tid, tidigare antihyperglykemisk medicinering, utgångsvärde för eGFR och tidsinteraktion per behandling.

[‡] p < 0,001 jämfört med placebo.

[§] p < 0,001 jämfört med placebo (baserat på justerade oddskvotjämförelser från en logistisk regressionsmodell med multipel imputation för saknade datavärden).

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin

Totalt 621 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med metformin i monoterapi (≥ 1 500 mg/dag) deltog i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 26-veckors multicenterstudie för att utvärdera effekten och säkerheten för ertugliflozin i kombination med metformin. Patienterna randomiserades till ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo givet en gång dagligen som tillägg till fortsatt bakgrundsbehandling med metformin (se tabell 3).

Tabell 3: Resultat vecka 26 från en placebokontrollerad studie av Steglatro använt i kombination med metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=207	N=205	N=209
Utgångsvärde (medelvärde)	8,1	8,1	8,2
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Patienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Kroppsvikt (kg)	N=207	N=205	N=209
Utgångsvärde (medelvärde)	84,9	85,3	84,5
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N inkluderar alla randomiserade, behandlade patienter som hade minst en mätning av utfallsvariabeln.

[†] Minsta kvadratmedelvärden justerade för behandling, tid, tidigare antihyperglykemisk medicinering (metformin i monoterapi eller metformin + annat antihyperglykemiskt medel), utgångsvärde för eGFR (kontinuerligt), randomiseringsstratum avseende menopausal status (män, premenopausala kvinnor, perimenopausala kvinnor eller kvinnor som varit postmenopausala < 3 år, kvinnor som varit postmenopausala ≥ 3 år) och tidsinteraktion per behandling.

[‡] p \leq 0,001 jämfört med placebo.

[§] p < 0,001 jämfört med placebo (baserat på justerade oddskvotjämförelser från en logistisk regressionsmodell med multipel imputation för saknade datavärden).

Aktivt kontrollerad studie av ertugliflozin jämfört med glimepirid som tilläggsbehandling till metformin

Totalt 1 326 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med metformin i monoterapi deltog i en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors, aktivt kontrollerad multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin i kombination med metformin. Dessa patienter, som fick metformin i monoterapi ($\geq 1\ 500$ mg/dag), randomiserades till ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller glimepirid givet en gång dagligen som tillägg till fortsatt bakgrundsbehandling med metformin. Glimepirid sattes in med 1 mg/dag och titrerades upp till en högsta dos på 6 eller 8 mg/dag (beroende på högsta godkända dos i de enskilda länderna) eller en högsta tolererad dos eller titrerades ned för att undvika eller hantera hypoglykemi. Den genomsnittliga dagliga dosen av glimepirid var 3,0 mg (se tabell 4).

Tabell 4: Resultat vecka 52 från en aktivt kontrollerad studie som jämförde Steglatro med glimepirid som tilläggsbehandling hos patienter som inte kontrollerades adekvat på metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	N=448	N=440	N=437
Utgångsvärde (medelvärde)	7,8	7,8	7,8
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Skillnad mot glimepirid (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Patienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Kroppsvikt (kg)	N=448	N=440	N=437
Utgångsvärde (medelvärde)	87,9	85,6	86,8
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-3,0	-3,4	0,9
Skillnad mot glimepirid (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N inkluderar alla randomiserade, behandlade patienter som hade minst en mätning av utfallsvariabeln.

[†] Minsta kvadratmedelvärde justerat för behandling, tid, tidigare antihyperglykemisk medicinering (monoterapi eller kombinationsbehandling med 2 läkemedel), utgångsvärde för eGFR (kontinuerligt) och tidsinteraktion per behandling. Tid behandlades som en kategorisk variabel.

[‡] Non-inferiority konstateras när den övre gränsen för det tvåsidiga 95 % konfidensintervallet (KI) för den genomsnittliga skillnaden är mindre än 0,3 %.

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

Faktoriell studie med ertugliflozin och sitagliptin som tilläggsbehandling till metformin

Totalt 1 233 patienter med typ 2-diabetes deltog i en randomiserad, dubbelblind, 26-veckors, aktivt kontrollerad multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg jämfört med de enskilda komponenterna. Patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat på metformin i monoterapi ($\geq 1\ 500$ mg/dag) randomiserades till en av fem armar 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 administrerat en gång dagligen som tillägg till fortsatt bakgrundsbehandling med metformin (se tabell 5).

Tabell 5: Resultat vecka 26 från en faktoriell studie med Steglatro och sitagliptin som tilläggsbehandling till metformin jämfört med enbart de enskilda komponenterna*

	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
Utgångsvärde (medelvärde)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Skillnad mot 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)
(LS-medelvärde [†] , 95 % KI)					
Patienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Kroppsvikt (kg)	N=250	N=248	N=247	N=243	N=244
Utgångsvärde (medelvärde)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Skillnad mot sitagliptin				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(LS-medelvärde [†] , 95 % KI)					

* N inkluderar alla randomiserade, behandlade patienter som hade minst en mätning av utfallsvariabeln.

[†] Minsta kvadratmedelvärde justerat för behandling, tid, utgångsvärde för eGFR och tidsinteraktion per behandling.

[‡] p < 0,001 jämfört med kontrollgruppen.

[§] p < 0,001 jämfört med motsvarande dos av ertugliflozin eller sitagliptin (baserat på justerade oddskvotjämförelser från en logistisk regressionsmodell med multipel imputation för saknade datavärden).

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin och sitagliptin

Totalt 463 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med metformin (≥ 1 500 mg/dag) och sitagliptin 100 mg en gång dagligen deltog i en randomiserad, dubbelblind, 26-veckors, placebokontrollerad multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin. Patienterna randomiserades till ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo givet en gång dagligen som tillägg till fortsatt bakgrundsbehandling med metformin och sitagliptin (se tabell 6).

Tabell 6: Resultat vecka 26 från en studie av Steglatro som tillägg till kombinationsbehandling med metformin och sitagliptin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=156	N=153	N=153
Utgångsvärde (medelvärde)	8,1	8,0	8,0
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Patienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Kroppsvikt (kg)	N=156	N=153	N=153
Utgångsvärde (medelvärde)	87,6	86,6	86,5
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N inkluderar alla randomiserade, behandlade patienter som hade minst en mätning av utfallsvariabeln.

[†] Minsta kvadratmedelvärden justerade för behandling, tid, tidigare antihyperglykemisk medicinerings.

[‡] p < 0,001 jämfört med placebo.

Kombinationsbehandling med ertugliflozin och sitagliptin

Totalt 291 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med kost och motion deltog i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 26-veckors multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin i kombination med sitagliptin. Dessa patienter, som inte fick någon bakgrundsbehandling med antihyperglykemiska läkemedel, randomiserades till ertugliflozin 5 mg eller ertugliflozin 15 mg i kombination med sitagliptin (100 mg) eller till placebo, en gång dagligen (se tabell 7).

Tabell 7: Resultat vecka- 26 från en kombinationsbehandlingsstudie med ertugliflozin och sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	N=98	N=96	N=96
Utgångsvärde (medelvärde)	8,9	9,0	9,0
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] och 95 % KI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Patienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Kroppsvikt (kg)	N=98	N=96	N=97
Utgångsvärde (medelvärde)	90,8	91,3	95,0
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N inkluderar alla patienter som fick minst en dos studieläkemedel och som hade minst en mätning av utfallsvariabeln.

[†] Minsta kvadratmedelvärden justerade på basis av en longitudinell modell som inkluderade termer för behandling, tid och tidsinteraktion per behandling.

[‡] p<0,001 jämfört med placebo.

[§] p<0,001 jämfört med placebo (baserat på justerade oddskvotjämförelser från en logistisk regressionsmodell med multipel imputation för saknade datavärden).

Måttligt nedsatt njurfunktion

Effekten av ertugliflozin utvärderades också separat i en särskild studie av patienter med diabetes samt måttligt nedsatt njurfunktion (468 patienter med GFR \geq 30 till < 60 ml/min/1,73 m²).

Förändringarna i LS-medelvärde (95 % KI) från utgångsvärdet för HbA1c var -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) och -0,41 (-0,56; -0,27) i grupperna som fick placebo respektive ertugliflozin 5 mg och ertugliflozin 15 mg. Sänkningarna av HbA1c hos grupperna som fått ertugliflozin visade ingen signifikant skillnad från placebogruppen. Den fördefinierade analysen av glykemisk effektivitet blev missvisande (confounded) genom bruk av icke tillåtna antihyperglykemiska läkemedel. I en efterföljande analys där patienter som använt icke tillåtna läkemedel exkluderats, kunde ertugliflozin 5 mg och 15 mg associeras med placebokorrigerade sänkningar av HbA1c om -0,14 (-0,36; 0,08) och -0,33 (-0,55; -0,11).

Fasteplasmaglukos

I tre placebokontrollerade studier resulterade ertugliflozin i statistiskt signifikanta sänkningar av FPG. För ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg var de placebokorrigerade sänkningarna av FPG 1,92 och 2,44 mmol/l som monoterapi, 1,48 och 2,12 mmol/l som tillägg till metformin, och 1,40 och 1,74 mmol/l som tillägg till metformin och sitagliptin.

Kombinationen av ertugliflozin och sitagliptin resulterade i signifikant större sänkningar av FPG än enbart sitagliptin eller ertugliflozin eller placebo. Kombinationen av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg och sitagliptin resulterade i inkrementella FPG-sänkningar på 0,46–0,65 mmol/l jämfört med enbart ertugliflozin och 1,02–1,28 mmol/l jämfört med enbart sitagliptin. De placebokorrigerade

sänkningarna med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin var 2,16 respektive 2,56 mmol/l.

Effekt hos patienter med HbA1c \geq 8 % vid studiestart

I studien av monoterapi utförd med bakgrundsbehandling i form av kost och motion hos patienter med ett utgångsvärde för HbA1c på 7-10,5 %, hade subgruppen av patienter i studien med ett utgångsvärde för HbA1c \geq 8 % placebokorrigerade sänkningar av HbA1c på 1,11 % och 1,52 % med ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg.

I studien av ertugliflozin som tillägg till metformin på patienter som hade utgångsvärden för HbA1c på 7,0-10,5 % var de placebokorrigerade sänkningarna av HbA1c för subgruppen av patienterna i studien med ett utgångsvärde för HbA1c \geq 9 % 1,31 % och 1,43 % med ertugliflozin 5 mg respektive ertugliflozin 15 mg.

I studien av patienter som inte fått tillräcklig effekt under behandling med metformin och som hade utgångsvärden för HbA1c på 7,0–10,5 % studerades en subgrupp av patienter med utgångsvärden för HbA1c \geq 10 %. Hos denna subgrupp resulterade kombinationen av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg tillsammans med sitagliptin i sänkningar av HbA1c om 2,35 % och 2,66 % jämfört med 2,10 %, 1,30 % och 1,82 % vid behandling med enbart ertugliflozin 5 mg respektive ertugliflozin 15 mg eller sitagliptin.

Postprandiellt glukos

I studien av monoterapi resulterade ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg i statistiskt signifikanta placebokorrigerade sänkningar av 2-timmars PPG på 3,83 och 3,74 mmol/l.

Blodtryck

I tre stycken 26-veckors placebokontrollerade studier sänkte ertugliflozin det systoliska blodtrycket (SBP). För ertugliflozin 5 mg och 15 mg varierade de statistiskt signifikanta sänkningarna i SBP från 2,9 mmHg till 3,7 mmHg respektive från 1,7 mmHg till 4,5 mmHg.

I en 52-veckors aktivt kontrollerad studie där glimepirid jämfördes, var sänkningarna i SBP från utgångsvärdet 2,2 mmHg och 3,8 mmHg för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg. Patienterna som behandlats med glimepirid hade en ökning i SBP på 1,0 mmHg från utgångsvärdet.

Subgruppsanalys

Hos patienter med typ 2-diabetes behandlade med ertugliflozin observerades kliniskt meningsfulla sänkningar av HbA1c i subgrupper indelade efter ålder, kön, ras, etnicitet, geografisk region, utgångsvärde för BMI, utgångsvärde för HbA1c och duration av typ 2-diabetes mellitus.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ertugliflozin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid typ 2-diabetes mellitus (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän introduktion

Farmakokinetiken för ertugliflozin är likartad hos friska personer och patienter med typ 2-diabetes. Genomsnittlig AUC och C_{max} i plasma vid steady state var 398 ng·h/ml respektive 81 ng/ml vid behandling med 5 mg ertugliflozin en gång dagligen och 1 193 ng·h/ml respektive 268 ng/ml vid behandling med 15 mg ertugliflozin en gång dagligen. Steady state uppnås efter 4 till 6 dagars dosering av ertugliflozin en gång dagligen. Ertugliflozin uppvisar inte tidsberoende farmakokinetik och ackumuleras i plasma upp till 10-40 % efter upprepad dosering.

Absorption

Efter en peroral engångsdos på 5 mg och 15 mg ertugliflozin uppnås maximala plasmakoncentrationer (medianvärdet för T_{max}) av ertugliflozin 1 timme efter dosering i fasta. C_{max} och AUC i plasma för

ertugliflozin ökar dosproportionellt efter engångsdoser från 0,5 mg till 300 mg och efter upprepade doser från 1 mg till 100 mg. Den absoluta perorala biotillgängligheten för ertugliflozin efter administrering av en 15 mg-dos är ungefär 100 %.

Administrering av ertugliflozin med en fett- och kaloririk måltid sänker C_{max} för ertugliflozin med 29 % och förlänger T_{max} med 1 timme men påverkar inte AUC jämfört med dosering i fasta. Den observerade effekten av föda på farmakokinetiken för ertugliflozin anses inte vara kliniskt betydelsefull och ertugliflozin kan administreras med eller utan föda. I kliniska studier i fas 3 gavs ertugliflozin utan hänsyn till måltider.

Ertugliflozin är substrat för transportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP).

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym för ertugliflozin i steady state efter en intravenös dos är 86 l. Ertugliflozin binds till plasmaproteiner till 93,6 % oberoende av plasmakoncentrationen av ertugliflozin. Bindningen till plasmaproteiner förändras inte i någon betydelsefull grad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Kvoten mellan koncentrationen ertugliflozin i blod och plasma är 0,66.

Ertugliflozin är inte ett substrat för organiska anjontransportörer (OAT1, OAT3), organiska kationtransportörer (OCT1, OCT2) eller för organiska anjontransporterande polypeptider (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Metabolism

Metabolism är den primära mekanismen för clearance av ertugliflozin. Den huvudsakliga metabola vägen för ertugliflozin är UGT1A9- och UGT2B7-medierad O-glukuronidering till två glukuronider som är farmakologiskt inaktiva vid kliniskt relevanta koncentrationer. CYP-medierad (oxidativ) metabolism av ertugliflozin är minimal (12 %).

Eliminering

Genomsnittligt systemiskt plasmaclearance efter en intravenös dos på 100 µg var 11 l/h. Genomsnittlig halveringstid i eliminationsfasen hos patienter med typ 2-diabetes och normal njurfunktion beräknades vara 17 timmar baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen. Efter administrering av en peroral lösning med [¹⁴C]-ertugliflozin till friska personer eliminerades cirka 41 % och 50 % av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten i feces respektive urin. Endast 1,5 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat ertugliflozin i urin och 34 % utsöndrades som oförändrat ertugliflozin i feces, vilket troligen beror på biliär utsöndring av glukuronidmetaboliter och efterföljande hydrolys till modersubstansen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk farmakologistudie i fas 1 på patienter med typ 2-diabetes och lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (fastställd med eGFR) var de genomsnittliga ökningarna av AUC för ertugliflozin efter en engångsdos på 15 mg ertugliflozin ≤ 1,7-faldiga jämfört med personer med normal njurfunktion. Dessa ökningarna av AUC för ertugliflozin anses inte vara kliniskt relevanta. Det fanns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i C_{max} -värdena för ertugliflozin i grupperna med olika njurfunktion. Dygnsutsöndringen av glukos via urinen minskade med ökande grad av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4). Plasmaproteinbindningen av ertugliflozin påverkades inte hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Måttligt nedsatt leverfunktion (baserat på klassificering enligt Child-Pugh) resulterade inte i någon ökad exponering av ertugliflozin. AUC för ertugliflozin minskade med cirka 13 % och C_{max} minskade med cirka 21 % jämfört med personer med normal leverfunktion. Denna minskning av exponeringen av ertugliflozin anses inte vara kliniskt betydelsefull. Det finns ingen klinisk erfarenhet från patienter

med Child-Pugh klass C (grav) leverfunktionsnedsättning. Plasmaproteinbindningen av ertugliflozin påverkades inte hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Inga studier av ertugliflozin har utförts på pediatrika patienter.

Effekter av ålder, kroppsvikt, kön och etnicitet

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys har ålder, kroppsvikt, kön och etnicitet inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för ertugliflozin.

Läkemedelsinteraktioner

Utvärdering av ertugliflozin in vitro

I *in vitro*-studier hämmade eller inaktiverade inte ertugliflozin eller ertugliflozینگlukuronider CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eller 3A4 och inducerade inte CYP 1A2, 2B6 eller 3A4. Ertugliflozin eller ertugliflozینگlukuronider hämmade inte aktiviteten hos UGT 1A6, 1A9 eller 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin var en svag hämmare av UGT 1A1 och 1A4 *in vitro* vid högre koncentrationer som inte är kliniskt relevanta. Ertugliflozینگlukuroniderna hade ingen effekt på dessa isoformer. Generellt är det osannolikt att ertugliflozin påverkar farmakokinetiken för samtidigt administrerade läkemedel som elimineras av dessa enzymer.

Ertugliflozin eller ertugliflozینگlukuronider uppvisar ingen betydelsefull hämning av transportörerna P-gp, OCT2, OAT1, OAT3 eller av transporterande polypeptiderna OATP1B1 och OATP1B3 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. Generellt är det osannolikt att ertugliflozin påverkar farmakokinetiken för samtidigt administrerade läkemedel som är substrat för dessa transportörer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut toxicitet, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Allmäntoxicitet

Studier av allmäntoxicitet med repeterade perorala doser utfördes på mus, råtta och hund i upp till 13, 26 respektive 39 veckor. Tecken på toxicitet som ansågs vara negativ observerades generellt vid exponeringar som var större än eller motsvarade 77 gånger den obundna exponeringen (AUC) hos människa vid den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på 15 mg/dag. Merparten av toxiciteten överensstämde med farmakologi relaterad till uringlukosförlust och inkluderade viktnedgång och minskat kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, dehydrering, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar som återspeglar ökad proteinmetabolism, glukoneogenes och rubbad elektrolytbalans, samt urinförändringar såsom polyuri, glukosuri och calciuri. Mikroskopiska förändringar relaterade till glukosuri och/eller calciuri som endast observerades hos gnagare inkluderade dilatation av njurtubuli, hypertrofi av zona glomerulosa i binjurarna (råtta) och ökat trabekulärt ben (råtta). Bortses från emesis, påvisades ingen skadlig toxicitet hos hund vid 379 gånger den obundna exponeringen (AUC) hos människa vid MRHD på 15 mg/dag.

Karcinogenes

I den tvååriga karcinogenicitetsstudien på mus administrerades ertugliflozin med oral sond i doser på 5, 15 och 40 mg/kg/dag. Inga neoplastiska fynd relaterade till ertugliflozin gjordes vid doser på upp till 40 mg/kg/dag (cirka 41 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag baserat på AUC). I den tvååriga karcinogenicitetsstudien på råtta administrerades ertugliflozin med oral sond i doser på 1,5, 5 och 15 mg/kg/dag. Neoplastiska fynd relaterade till ertugliflozin inkluderade en ökad incidens av benigna feokromocytomer i binjuremärgen hos hanråtta vid 15 mg/kg/dag. Detta fynd tillskrevs kolhydratmalabsorption som ledde till förändrad kalciumhomeostas och ansågs inte vara relevant för människan. Nivån utan observerad effekt (NOEL) för neoplasi var 5 mg/kg/dag (cirka 16 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag).

Mutagenes

Ertugliflozin var inte mutagent eller klastogent med eller utan metabol aktivering i mikrobiell omvänd mutationsanalys, cytogenetisk analys (humana lymfocyter) *in vitro* och råttmikrokärntest *in vivo*.

Reproduktionstoxikologi

I studien av fertilitet och embryonal utveckling på råtta gavs han- och honråttor ertugliflozin vid 5, 25 och 250 mg/kg/dag. Inga effekter på fertiliteten observerades vid 250 mg/kg/dag (cirka 386 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag baserat på jämförelser av AUC). Ertugliflozin hade ingen negativ påverkan på utvecklingen hos råtta och kanin vid maternella exponeringar som var 239 respektive 1 069 gånger exponeringen hos människa vid den högsta kliniska dosen på 15 mg/dag, baserat på AUC. Vid en maternellt toxisk dos till råtta (250 mg/kg/dag) observerades lägre fosterviability och en högre incidens av en visceral missbildning sågs vid en maternell exponering som var 510 gånger den maximala kliniska dosen på 15 mg/dag.

I den pre- och postnatala utvecklingsstudien observerades minskad postnatal tillväxt och utveckling hos råttor som givits ertugliflozin på gestationsdag 6 till laktationsdag 21 i doser på ≥ 100 mg/kg/dag (cirka 239 gånger exponeringen hos människa vid den högsta kliniska dosen på 15 mg/dag, baserat på AUC). Könsmognaden försenades hos båda könen vid 250 mg/kg/dag (cirka 620 gånger MRHD på 15 mg/dag, baserat på AUC).

När ertugliflozin administrerades till unga råttor från den 21:a postnatala dagen (PND) till den 90:e PND, en period i den renala utvecklingen som motsvarar den senare delen av andra trimestern och tredje trimestern av human graviditet, sågs ökad njurvikt, dilatation av njurbäcken och njurtubuli och mineralisering av njurtubuli vid en exponering som var 13 gånger den högsta kliniska dosen på 15 mg/dag, baserat på AUC. Effekterna på skelett (kortare femurlängd, ökat trabekulärt ben i femur) liksom effekter i form av försenad pubertet observerades vid exponeringar på 817 gånger MRHD på 15 mg/dag baserat på AUC. Effekterna på njurar och skelett hade inte reverserats fullt ut efter 1 månads återhämtningstid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos 2910/6 (E464)
Laktosmonohydrat
Makrogol 3350 (E1521)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/PVC/PA/Alu-blister.

Förpackningar med 14, 28, 30, 84, 90 och 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.

Förpackningar med 30x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Steglatro 5 mg filmdragerade 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 filmdragerade 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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 mars 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL STEGLATRO 5 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Steglatro 5 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Steglatro 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER TILL STEGLATRO 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglatro 5 mg tabletter
ertugliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL STEGLATRO 15 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Steglatro 15 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Steglatro 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER TILL STEGLATRO 15 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglatro 15 mg tabletter
ertugliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Steglatro 5 mg filmdragerade tabletter **Steglatro 15 mg filmdragerade tabletter** ertugliflozin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Steglatro är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Steglatro
3. Hur du tar Steglatro
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Steglatro ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Steglatro är och vad det används för

Vad Steglatro är

Steglatro innehåller den aktiva substansen ertugliflozin.

Steglatro tillhör en grupp läkemedel som kallas natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare.

Vad Steglatro används för

- Steglatro sänker blodsockernivån hos vuxna patienter (18 år och äldre) med typ 2-diabetes.
- Steglatro kan användas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som sänker blodsockret.
- Du måste fortsätta att följa ditt kost- och motionsprogram medan du tar Steglatro.

Hur Steglatro verkar

Ertugliflozin verkar genom att blockera SGLT2-proteinet i njurarna. Det leder till att blodsocker avlägsnas via urinen.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är en sjukdom som innebär att din kropp inte producerar tillräckligt med insulin eller att det insulin som din kropp producerar inte fungerar lika bra som det borde. Din kropp kan också producera för mycket socker. När detta sker ansamlas socker (glukos) i blodet. Det kan leda till allvarliga medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation.

2. Vad du behöver veta innan du tar Steglatro

Ta inte Steglatro

- om du är allergisk mot ertugliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan och medan du tar Steglatro om du:

- har njurproblem.
- har eller har haft svampinfektioner i vagina eller penis.
- någonsin har haft en allvarlig hjärtsjukdom eller om du har haft en stroke.
- har typ 1-diabetes. Steglatro ska inte användas för att behandla denna sjukdom.
- tar andra diabetesläkemedel; du är mer benägen att få lågt blodsocker med vissa läkemedel.
- kan löpa risk att drabbas av uttorkning (t.ex. om du tar läkemedel som ökar urinproduktionen [diuretika] eller sänker blodtrycket eller om du är över 65 år). Fråga om sätt att motverka uttorkning.
- upplever snabb viktminskning, illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnhet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig eller metallisk smak i munnen eller annorlunda lukt på urin eller svett. Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus. Dessa symtom kan vara tecken på ”diabetesketoacidosis” – ett tillstånd som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet och som kan påvisas med tester. Risken att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid långvarig fasta, hög alkoholkonsumtion, uttorkning, plötslig sänkning av insulindosen eller ökat behov av insulin på grund av ett större kirurgiskt ingrepp eller en allvarlig sjukdom.
- har amputerat en av de nedre extremiteterna.

Det är viktigt att du kollar dina fötter regelbundet och att du håller dig till alla andra råd om fotvård och tillräcklig återfuktning som du får av hälso- och sjukvårdspersonal. Tala omedelbart om för din läkare om du lägger märke till sår eller missfärgning eller om du upplever någon form av ömhet eller smärta i dina fötter. En del studier tyder på att användandet av ertugliflozin kan ha bidragit till ett ökat antal fall av amputation av de nedre extremiteterna (främst tår).

Tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symtom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

När detta läkemedel används i kombination med insulin eller läkemedel som ökar frisättningen av insulin från bukspottkörteln kan lågt blodsocker (hypoglykemi) förekomma. Läkaren kan då minska dosen av ditt insulin eller andra läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Uringlukos

Beroende på hur detta läkemedel verkar, kommer din urin att testa positivt för socker (glukos) medan du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar under 18 år ska inte ta detta läkemedel. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt när det används hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Steglatro

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren:

- om du tar läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika).
- om du tar andra läkemedel som minskar sockret i ditt blod, såsom insulin eller läkemedel som ökar frisättningen av insulin från bukspottkörteln.

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Det är inte känt om Steglatro kan skada ditt ofödda barn. Om du är gravid, tala med läkare om det bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker medan du är gravid. Använd inte Steglatro om du är gravid.

Det är inte känt om Steglatro passerar över till bröstmjölk. Tala med läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat om du tar Steglatro. Använd inte Steglatro om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om detta läkemedel tas i kombination med insulin eller läkemedel som ökar frisättningen av insulin från bukspottkörteln kan blodsockernivån sjunka för mycket (hypoglykemi), som kan orsaka symtom som skakningar, svettningar och synförändringar som kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Framför inte fordon och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr medan du tar Steglatro.

Steglatro innehåller laktos

Steglatro innehåller laktos (mjölksocker). Om du fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkare innan du tar detta läkemedel.

Steglatro innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Steglatro

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Startdosen av Steglatro är en tablett om 5 mg varje dag. Läkaren avgör om dosen ska ökas till 15 mg.
- Läkaren kommer att förskriva rätt dos till dig. Ändra inte din dos såvida inte läkaren har sagt till dig att göra det.

Hur du tar detta läkemedel

- Svälj tabletten; om du har svårigheter att svälja kan tabletten delas eller krossas.
- Ta en tablett varje morgon. Försök att ta tabletten vid samma tid varje dag. Då blir det lättare att komma ihåg att ta den.
- Du kan ta tabletten med eller utan mat.
- Du måste fortsätta att följa ditt kost- och motionsprogram medan du tar Steglatro.

Om du har tagit för stor mängd av Steglatro

Tala omedelbart med läkare eller apotekspersonal om du har tagit för stor mängd av Steglatro.

Om du har glömt att ta Steglatro

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för din nästa dos, hoppa över den missade dosen och fortsätt enligt ditt vanliga schema.

Ta inte dubbel dos (två doser på samma dag) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Steglatro

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först ha talat med läkare. Dina blodsockernivåer kan stiga om du slutar ta läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

Diabetesketoacidosis (sällsynta, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Detta är tecken på diabetesketoacidosis (se även avsnittet "Varningar och försiktighet"):

- ökade halter av "ketonkroppar" i urinen eller blodet
- snabb viktminskning
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnlighet eller trötthet
- en söttaktig andedräkt, en söttaktig eller metallisk smak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

Detta kan inträffa oavsett blodsockernivå. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Steglatro tillfälligt eller permanent.

Nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data)

En allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen (se avsnitt "Varningar och försiktighet" för symtom).

Om du märker någon av ovanstående biverkningar ska du omedelbart kontakta läkare eller närmaste sjukhus.

Kontakta läkare snarast om du märker någon av följande biverkningar:

Uttorkning (förlust av för mycket vatten från kroppen; vanlig, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Symtom på uttorkning är:

- muntorrhet
- yrsel, vimmelkantighet eller svaghetskänsla, särskilt när du står upp
- svimning.

Risken att bli uttorkad ökar om du:

- har njurproblem
- tar läkemedel som ökar din urinproduktion (diuretika) eller sänker blodtrycket
- är 65 år eller äldre.

Lågt blodsocker (hypoglykemi; vanlig)

Läkaren informerar dig om hur du behandlar lågt blodsocker och vad du ska göra om du får något av nedanstående symtom eller tecken. Läkaren kan minska din dos av insulin eller andra diabetesläkemedel.

Tecken och symtom på lågt blodsocker kan vara:

- huvudvärk
- dåsighet
- lättretlighet
- hunger
- yrsel
- förvirring
- svettning
- darrningar
- svaghetskänsla
- snabb puls.

Om du märker någon av ovanstående biverkningar ska du snarast kontakta läkare.

Andra biverkningar när du tar Steglatro:

Mycket vanliga

- vaginal svampinfektion (torsk).

Vanliga

- svampinfektion i penis
- förändringar i urinering, inklusive brådskande behov att urinera oftare, med större urinvolym eller under natten
- törst
- vaginal klåda
- blodprover kan visa förändringar i mängden urea i blodet
- blodprover kan visa förändringar i mängden totalt och farligt kolesterol (kallad LDL, en typ av fett i blodet)
- blodprover kan visa förändringar i mängden röda blodkroppar i ditt blod (kallad hemoglobin).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blodprover kan visa förändringar som har samband med njurfunktionen (såsom ”kreatinin”)
- smärtsam urinering.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Steglatro ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på åverkan.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ertugliflozin.
 - Varje Steglatro 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra).
 - Varje Steglatro 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra).
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460), laktosmonohydrat (se avsnitt 2), natriumstärkelseglykolat (typ A), magnesiumstearat (E470b).
 - Filmdragering: hypromellos 2910/6 (E464), laktosmonohydrat (se avsnitt 2), makrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Steglatro 5 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är rosa, 6,4 x 6,6 mm, triangelformade tabletter med ”701” på ena sidan och släta på andra sidan.
- Steglatro 15 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är röda, 9,0 x 9,4 mm, triangelformade tabletter med ”702” på ena sidan och släta på andra sidan.

Steglatro är förpackade i Alu/PVC/PA/Alu-blister. Förpackningsstorlekarna är 14, 28, 30, 84, 90 och 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister och 30x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_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

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
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
inform_pt@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

Κύπρος

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.