

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Steglujan 5 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
Steglujan 15 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Steglujan 5 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinphosphatmonohydrat).

Steglujan 15 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinphosphatmonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Steglujan 5 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Beige, 12,0 x 7,4 mm, mandelformede, filmovertrukne tabletter med "554" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

Steglujan 15 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Brune, 12,0 x 7,4 mm, mandelformede, filmovertrukne tabletter med "555" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Steglujan er indiceret som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne i alderen 18 år og derover med type 2-diabetes mellitus:

- når metformin og/eller et sulfonylurinstof (SU) og et af enkeltstofferne i Steglujan ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
- hos patienter, der allerede behandles med kombinationen af ertugliflozin og sitagliptin som separate tabletter.

(For studieresultater vedrørende kombinationer og effekt på glykæmisk kontrol, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.)

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede startdosis er 5 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin en gang dagligt. Hos patienter, som tåler startdosis, kan dosis øges til 15 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin en gang dagligt, hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol.

Hos patienter, som behandles med ertugliflozin, og som skiftes over til Steglujan, kan dosis af ertugliflozin opretholdes.

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

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

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Det frarådes at initiere behandling med dette lægemiddel hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) under 60 ml/min/1,73 m² eller kreatinin-clearance (CrCl) under 60 ml/min (se pkt. 4.4).

Steglujan skal seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min.

Fastdosiskombinationen af ertugliflozin og sitagliptin må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter i dialyse. Ertugliflozin forventes ikke at virke hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

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

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering af Steglujan anbefales ikke på basis af alder. Der er større sandsynlighed for, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion. Da der kan forekomme unormal nyrefunktion efter initiering af behandling med ertugliflozin, og da sitagliptin vides at blive udskilt hovedsageligt via nyrene, skal nyrefunktionen vurderes hyppigere hos ældre patienter. Nyrefunktion og risiko for volumendepletering skal tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8). Der er begrænset erfaring med Steglujan hos patienter ≥ 75 år.

Pædiatrisk population

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Steglujan bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus.

Akut pankreatitis

Brug af dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne bør informeres om det karakteristiske symptom på akut pankreatitis: vedvarende svære mavesmerter. Resolution af pankreatitis er set efter seponering af sitagliptin (med eller uden understøttende behandling), men der er indberettet meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmorrhagisk pankreatitis og/eller død. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør Steglujan og andre potentielt suspekte lægemidler seponeres, og hvis mistanken om akut pankreatitis bekræftes, må behandlingen med Steglujan ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Hypotension/volumendepletering

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

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

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

Behandlingen med Steglujan straks seponeres hos patienter med formodet eller diagnosticeret diabetisk ketoacidose.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større kirurgiske indgreb eller på grund af akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med Steglujan genoptages, når patientens tilstand er stabil.

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

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

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

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

Amputationer af underekstremiteter

I et igangværende klinisk studie med ertugliflozin som tillæg til eksisterende behandling hos patienter med type 2-diabetes med fastsat kardiovaskulær sygdom i anamnesen er der observeret en stigning på cirka 1,2-1,6 gange i antallet af amputationer af underekstremiteter (primært en tå) hos patienter, der fik ertugliflozin. Der er også observeret en stigning i antallet af amputationer af en underekstremitet (primært en tå) i kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer. Da den underliggende mekanisme ikke er blevet fastlagt, kendes risikofaktorerne, bortset fra de generelle risikofaktorer for amputation, ikke.

Før behandling med ertugliflozin/sitagliptin initieres, skal faktorer i patientens anamnese, som kan forøge risikoen for amputation, tages i betragtning. Som en forebyggende foranstaltning bør der træffes foranstaltninger med henblik på tæt overvågning af patienter med øget risiko for amputation og at rådgive patienterne om vigtigheden af rutinemæssig forebyggende fodpleje og opretholdelse af passende hydrering. Det kan også overvejes at afbryde behandlingen med ertugliflozin/sitagliptin hos patienter, der udvikler lidelser, der kan være forløbere for amputation, som f.eks. sår på underekstremitet, infektion, osteomyelitis eller gangræn.

Nedsat nyrefunktion

Virkningen af ertugliflozin afhænger af nyrefunktionen, og virkningen er nedsat hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og sandsynligvis fraværende hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Behandling med Steglujan må ikke initieres hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min. Steglujan skal seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min som følge af nedsat virkning.

Monitorering af nyrefunktionen anbefales som følger:

- Inden initiering af behandling med Steglujan og periodisk under behandlingen (se pkt. 4.2).
- Hyppigere hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min.

Hypoglykæmi ved samtidig anvendelse af insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer

Ertugliflozin kan øge risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med insulin og/eller et insulinsekretionsfremkaldende stof, som vides at forårsage hypoglykæmi (se pkt. 4.8). Hypoglykæmi er observeret, når sitagliptin blev anvendt i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof. Der kan derfor være behov for en lavere dosis insulin eller insulinsekretionsfremkaldende stof for at minimere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med Steglujan (se pkt. 4.2 og 4.5).

Genitale svampeinfektioner

Ertugliflozin øger risikoen for genitale svampeinfektioner. I studier med SGLT2-hæmmere havde patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen og ikke-omskårne mænd en øget

sandsynlighed for at udvikle genitale svampeinfektioner (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres og behandles hensigtsmæssigt.

Urinvejsinfektioner

Udskillelse af glucose i urinen kan være forbundet med en øget risiko for urinvejsinfektioner. Hyppigheden af urinvejsinfektioner var ikke markant forskellig i ertugliflozin 5 mg-gruppen og ertugliflozin 15 mg-gruppen (4,0% og 4,1%) og placebo-gruppen (3,9%). De fleste infektioner var lette til moderate i sværhedsgrad, og ingen alvorlige bivirkninger blev rapporteret. Midlertidig afbrydelse af behandlingen med ertugliflozin skal overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med sitagliptin (se pkt. 4.8). Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaktioner startede inden for de første 3 måneder efter initiering af behandlingen, hvor enkelte rapporter forekom efter første dosis. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, skal Steglujan seponeres. Det skal vurderes, om der er andre potentielle årsager til hændelsen, og alternativ diabetesbehandling skal initieres.

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret om bulløs pemfigoid hos patienter, der tog DPP-4-hæmmere inklusive sitagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Steglujan seponeres.

Ældre patienter

Ældre patienter kan have en større risiko for volumendepletering. Patienter i alderen 65 år og derover, som blev behandlet med ertugliflozin, havde en højere incidens af bivirkninger relateret til volumendepletering sammenlignet med yngre patienter. Steglujan forventes at have nedsat virkning hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hjertesvigt

Der er begrænset erfaring med NYHA (New York Heart Association)-klasse I-II, og der er ingen erfaring fra kliniske studier med Steglujan i NYHA-klasse III-IV.

Laboratorieundersøgelser af urin

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

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Ertugliflozin

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

Insulin og insulinsekretionsfremkaldende stoffer

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på ertugliflozins farmakokinetik

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

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

Administration af flere doser rifampin (en UGT- og CYP-induktor) nedsætter AUC og C_{max} for ertugliflozin med henholdsvis 39% og 15%. Denne reduktion i eksponering anses ikke for at være klinisk relevant, og dosisjustering anbefales derfor ikke. Der forventes ingen klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

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

Ertugliflozins indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

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

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

Sitagliptin

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på sitagliptin

Sitagliptin elimineres primært uændret i urinen og metaboliseres i mindre grad. *In vitro*-studier indikerer, at det enzym, der primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisering, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

Metabolisering kan spille en mere betydningsfuld rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (ESRD). Derfor kan potente CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) muligvis ændre sitagliptins farmakokinetik hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller ESRD.

Interaktionsstudier udført med patienter med type 2-diabetes eller raske frivillige forsøgspersoner tyder på, at metformin og ciclosporin ikke havde en klinisk relevant indvirkning på sitagliptins farmakokinetik.

Sitagliptins indvirkning på andre lægemidler

I lægemiddelinteraktionsstudier havde sitagliptin ikke en klinisk betydningsfuld indvirkning på farmakokinetikken for følgende: metformin, rosiglitazon, glyburid, simvastatin, warfarin og orale kontrceptiva.

Digoxin: Sitagliptin havde en lille effekt på digoxinkoncentrationen i plasma. Efter administration af 0,25 mg digoxin samtidig med 100 mg sitagliptin dagligt i 10 dage øgedes plasma-AUC for digoxin

gennemsnitligt med 11% og plasma C_{max} med gennemsnitligt 18%. Der anbefales ingen dosisjustering af digoxin. Patienter, der har risiko for digoxinforgiftning, bør dog monitoreres for dette, når sitagliptin og digoxin administreres samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

Der foreligger ingen oplysninger om tilstedeværelse af Steglujan eller dets enkeltstoffer i human mælk, virkningen på det ammede barn eller virkningen på mælkeproduktionen. Der er ikke udført studier med diegivende dyr med begge stoffer i Steglujan. Ertugliflozin og sitagliptin er til stede i mælk hos diegivende rotter. Ertugliflozin medførte virkninger hos diegivende rotters afkom.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Steglujan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed og søvnighed er rapporteret med sitagliptin. Patienterne skal derudover advares om risikoen for hypoglykæmi, når Steglujan anvendes i kombination med insulin eller et insulinsekretionsfremkaldende stof og om den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering som f.eks. postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Ertugliflozin og sitagliptin

Sikkerheden ved samtidigt administreret ertugliflozin og sitagliptin er blevet vurderet hos 990 patienter med type 2-diabetes mellitus, som blev behandlet i 26 uger i tre studier; et faktorielt studie med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg en gang dagligt sammenlignet med enkeltstofferne, et placebokontrolleret studie med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg som tillægsbehandling til sitagliptin 100 mg og metformin en gang dagligt, og et placebokontrolleret forsøg med indledende behandling med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg en gang dagligt i kombination med sitagliptin 100 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1). Incidensen og typen af bivirkninger i disse tre studier var sammenlignelige med de bivirkninger, der er set med ertugliflozin, og er beskrevet nedenfor i tabel 1. Der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger i disse tre studier, der omfattede sitagliptin, i forhold til de tre placebokontrollerede studier med ertugliflozin (se nedenfor).

Ertugliflozin

Poolet analyse af placekontrollerede studier

Den primære sikkerhedsvurdering blev udført som en poolet analyse af tre 26-ugers, placebokontrollerede studier. Ertugliflozin blev anvendt som monoterapi i et studie og som

tillægsbehandling i to studier (se pkt. 5.1). Disse data afspejler 1.029 patienters eksponering for ertugliflozin med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 25 uger. Patienterne fik ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gang dagligt.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i hele det kliniske program var vulvovaginale svampeinfektioner og andre svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer. Alvorlig diabetisk ketoacidose forekom kun sjældent. Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" for hyppigheder og se pkt. 4.4.

Sitagliptin

Alvorlige bivirkninger herunder pankreatitis og overfølsomhedsreaktioner er rapporteret. Hypoglykæmi er rapporteret sammen med sulfonylurinstof (4,7%-13,8%) og insulin (9,6%) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabel

Bivirkningerne nedenfor er inddelt efter hyppighed og systemorganklasse (SOC). Hyppighedskategorierne er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Vulvovaginal svampeinfektion og andre svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer* ^{†,1}
Almindelig	Balanitis candida og andre svampeinfektioner i de mandlige kønsorganer* ^{†,1}
Blod og lymfesystem	
Sjælden	Trombocytopeni ²
Immunsystemet	
Ikke kendt	Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner* ^{a,2}
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Hypoglykæmi* ^{†,1,2}
Sjælden	Diabetisk ketoacidose* ^{†,1}
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine ²
Ikke almindelig	Svimmelhed ²
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke kendt	Interstitiel lungesygdom ^{a,2}
Mave-tarm-kanalen	
Ikke almindelig	Obstipation ²
Ikke kendt	Opkastning ^{a,2}
Ikke kendt	Akut pankreatitis ^{a,*^{†,2}}
Ikke kendt	Letal og ikke-letal hæmoragisk og nekrotiserende pankreatitis ^{a,2}
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Pruritus ^{a,2}
Ikke kendt	Angioødem ^{a,*^{†,2}}
Ikke kendt	Udslæt ^{a,*^{†,2}}
Ikke kendt	Urticaria ^{a,*^{†,2}}

Ikke kendt	Kutan vaskulitis ^{a,*} , ²
Ikke kendt	Eksfoliative hudsygdomme herunder Stevens-Johnsons syndrom ^{a,*} , ²
Ikke kendt	Bulløs pemfigoid ^{a,*} , ²
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt	Artralgi ^{a,2}
Ikke kendt	Myalgi ^{a,2}
Ikke kendt	Rygsmarter ^{a,2}
Ikke kendt	Artropati ^{a,2}
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Volumendepletering ^{*,†,1}
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Øget vandladning ^{‡,1}
Ikke almindelig	Dysuri ¹ , forhøjet indhold af kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate ^{†,1}
Ikke kendt	Nedsat nyrefunktion ^{a,2}
Ikke kendt	Akut nyresvigt ^{a,2}
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	Vulvovaginal pruritus ¹
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Tørst ^{§,1}
Undersøgelser	
Almindelig	Ændrede serumlipider ^{¶,1} , forhøjet hæmoglobin ^{**1} , forhøjet urinkvælstof i blodet (BUN) ^{¶¶1}

¹ Bivirkninger med ertugliflozin.

² Bivirkninger med sitagliptin.

* Se pkt. 4.4.

† Se nedenstående underafsnit for yderligere oplysninger.

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

§ Omfatter: tørst og polydipsi.

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

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

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

^a Bivirkninger blev identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring.

^b Se *det kardiiovaskulære sikkerhedsstudie TECOS* nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Volumendepletering (ertugliflozin)

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

Hypoglykæmi (ertugliflozin)

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

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

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

Diabetisk ketoacidose (ertugliflozin)

I det kliniske program for ertugliflozin blev der identificeret ketoacidose hos 3 ud af 3.409 (0,1%) ertugliflozin-behandlede patienter og 0,0% patienter i komparatorgruppen (se pkt. 4.4).

Forhøjet kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate og nyrerelaterede hændelser (ertugliflozin)

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

Nyrerelaterede bivirkninger (f.eks. akut nyreskade, nedsat nyrefunktion, akut prærenalt nyresvigt) kan forekomme hos ertugliflozin-behandlede patienter, især hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, hvor incidensen af nyrerelaterede bivirkninger var henholdsvis 2,5%, 1,3% og 0,6% hos patienter, som blev behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

Genitale svampeinfektioner (ertugliflozin)

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

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

Sitagliptin

Ud over de bivirkninger, der er beskrevet i tabellen ovenfor, var øvre luftvejsinfektioner og nasopharyngitis medtaget under de bivirkninger, som blev rapporteret uden hensyntagen til årsagssammenhæng med lægemidlet, og som forekom hos mindst 5% og hyppigst hos de patienter, som var i behandling med sitagliptin. Derudover var osteoarthritis og ekstremitetssmerter medtaget under de bivirkninger, som blev rapporteret uden hensyntagen til årsagssammenhæng med

lægemidlet, og som forekom hyppigere hos patienter i behandling med sitagliptin (som ikke nåede niveauet på 5%, men som forekom med en incidens, der var > 0,5% højere med sitagliptin i forhold til incidensen i kontrolgruppen).

Nogle bivirkninger blev observeret hyppigere i studier med sitagliptin i kombination med andre antidiabetika end i studier med sitagliptin som monoterapi. Disse omfattede hypoglykæmi (hyppighed: meget almindelig ved kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og metformin), influenza (almindelig med insulin (med eller uden metformin)), kvalme og opkastning (almindelig med metformin), flatulens (almindelig med metformin eller pioglitazon), obstipation (almindelig ved kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og metformin), perifert ødem (almindelig med pioglitazon eller ved kombinationsbehandling med pioglitazon og metformin), døsighed og diarré (ikke almindelig med metformin) og mundtørhed (ikke almindelig med insulin (med eller uden metformin)).

TECOS (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin)

Det kardiiovaskulære sikkerhedsstudie med sitagliptin (TECOS) inkluderede 7.332 patienter, som blev behandlet med sitagliptin 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²), og 7.339 patienter, som fik placebo, i *intention to treat*-populationen. Begge behandlinger blev givet som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA_{1c} og kardiiovaskulære risikofaktorer. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger hos patienter i sitagliptin-armen var den samme som hos patienter i placebo-armen.

I *intention to treat*-populationen var incidensen af svær hypoglykæmi blandt patienter, som fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, 2,7% hos patienter i sitagliptin-armen og 2,5% hos patienter i placebo-armen. Blandt patienter, som ikke fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, var incidensen af svær hypoglykæmi 1,0% i sitagliptin-armen og 0,7% i placebo-armen. Incidensen af bekræftede tilfælde af pankreatitis var 0,3% i sitagliptin-armen og 0,2% i placebo-armen.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Ertugliflozin

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

Sitagliptin

I kontrollerede kliniske studier med raske personer blev enkeltdoser på op til 800 mg sitagliptin administreret. Minimale forlængelser af QTc-intervallet blev observeret i et studie med en 800 mg dosis sitagliptin, men blev ikke anset for at være klinisk relevante. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I fase I-flerdosisstudier blev der ikke observeret dosisrelaterede kliniske bivirkninger med sitagliptin i doser på op til 600 mg/dag i perioder på op til 10 dage og 400 mg/dag i perioder på op til 28 dage.

Sitagliptin er kun moderat dialyserbart. I kliniske studier blev ca. 13,5% af dosis fjernet i løbet af en hæmodialysesession på 3-4 timer. Forlænget hæmodialyse kan overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Det er ukendt, om sitagliptin er dialyserbart ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD24.

Virkningsmekanisme

Steglujan er en kombination af to antihyperglykæmiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer, der forbedrer den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: ertugliflozin, en SGLT2-hæmmer og sitagliptinphosphat, en DPP-4-hæmmer.

Ertugliflozin

SGLT2 er det dominerende transportprotein, der er ansvarligt for reabsorption af glucose fra det glomerulære filtrat tilbage i kredsløbet. Ertugliflozin er en potent, selektiv og reversibel hæmmer af SGLT2. Gennem hæmning af SGLT2 nedsætter ertugliflozin reabsorption af filtreret glucose i nyrene og sænker nyrenes grænse for glucose, så udskillelsen af glucose i urinen øges.

Sitagliptin

Sitagliptin tilhører en klasse af orale anti-hyperglykæmiske lægemidler, der kaldes dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-hæmmere. Den forbedring i den glykæmiske kontrol, som blev observeret med dette lægemiddel, medieres via en stigning i de aktive inkretinhormoners niveauer. Inkretinhormoner, inklusive glucagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulintropt polypeptid (GIP), frigives i tarmene i løbet af dagen, og niveauerne øges som reaktion på et måltid. Inkretinerne er en del af et endogent system, som er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostase. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelsen af insulin fra de pankreatiske betaceller via intracellulære signaleringsveje, som inddrager cyklisk AMP. Behandling med GLP-1 eller DPP-4-hæmmere i dyremodeller af type 2-diabetes har vist sig at forbedre betacellernes reaktion på glucose og at stimulere syntesen samt frigivelsen af insulin. Med højere insulinniveauer fremmes glucoseoptagelsen i vævet. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra pankreatiske alfaceller. Reducerede glucagonkoncentrationer fører, sammen med højere insulinniveauer, til reduceret hepatisk glucoseproduktion, hvilket resulterer i fald i blodglucoseniveauerne. Effekten af GLP-1 og GIP er glucoseafhængig, således at når blodglucosekoncentrationen er lav, ses der ikke en stimulering af insulinfrigørelse og hæmning af glucagonsekretion af GLP-1. Både mht. GLP-1 og GIP øges insulinstimulationen, når glucose stiger over de normale koncentrationer. Desuden nedsætter GLP-1 ikke det normale glucagonrespons på hypoglykæmi. Aktiviteten af GLP-1 og GIP begrænses af DPP-4-enzymet, som hurtigt hydrolyserer inkretinhormonerne til inaktive produkter. Sitagliptin forhindrer DPP-4s hydrolyse af inkretinhormoner, og øger dermed plasmakoncentrationerne af de aktive former af GLP-1 og GIP. Ved at øge de aktive inkretinniveauer øger sitagliptin insulinfrigørelsen og reducerer glucagonniveauet afhængigt af glucosekoncentrationen. Hos patienter med type 2-diabetes med hyperglykæmi fører disse ændringer i insulin- og glucagonniveauer til lavere hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) samt lavere koncentration af faste plasmagucose (FPG) og postprandial glucose (PPG). Sitagliptins glucoseafhængige mekanisme er forskellig fra sulfonylurinstoffers mekanisme, som øger insulinsekretionen, selv når glucosekoncentrationerne er lave og kan føre til hypoglykæmi hos patienter med type 2-diabetes og hos normale forsøgspersoner. Sitagliptin er en potent og høj-selektiv hæmmer af enzymet DPP-4 og hæmmer ikke de nært beslægtede enzymer DPP-8 eller DPP-9 ved terapeutiske koncentrationer.

I et todages studie med raske forsøgspersoner øgede sitagliptin alene den aktive GLP-1-koncentration, hvorimod metformin alene øgede den aktive og totale GLP-1-koncentration i tilsvarende grad. Samtidig administration af sitagliptin og metformin havde en additiv effekt på den aktive GLP-1-koncentration. Sitagliptin, men ikke metformin, øgede den aktive GIP-koncentration.

Farmakodynamisk virkning

Ertugliflozin

Udskillelse af glucose i urinen og urinvolumen

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Ertugliflozin i kombination med sitagliptin

Ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med sitagliptin er blevet undersøgt i 3 randomiserede, dobbeltblindede placebo- og aktivt kontrollerede kliniske komparator- og multicenterstudier i fase 3 med 1.985 patienter med type 2-diabetes. I de 3 studier var racefordelingen 72,9% - 90,4% kaukasere, 0,0% - 20,3% asiater, 1,9% - 4,5% negroide og 4,8% - 5,4% anden race. Latinamerikanske patienter udgjorde 15,6 - 36,1% af populationen. Gennemsnitsalderen for patienterne i de 3 studier varierede fra 55,1 til 59,1 år (interval fra 21 år til 85 år). I de 3 studier var 16,2% til 29,9% af patienterne ≥ 65 år, og 2,3% til 2,8% var ≥ 75 år.

Faktorielt studie med ertugliflozin og sitagliptin som tillægskombinationsbehandling med metformin

I alt 1.233 patienter med type 2-diabetes deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, aktivt kontrolleret multicenterstudie for at vurdere virkningen og sikkerheden af ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg sammenlignet med enkeltstofferne. Patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin som monoterapi (≥ 1.500 mg/dag), blev randomiseret til en af fem aktive behandlingsarme: ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, sitagliptin 100 mg eller sitagliptin 100 mg i kombination med 5 mg eller 15 mg ertugliflozin administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin (se tabel 2).

Tabel 2: Resultater i uge 26 fra et faktorielt studie med ertugliflozin og sitagliptin som tillægskombinationsbehandling med metformin sammenlignet med enkeltstofferne alene*

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

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

[†] Mindste kvadraters gennemsnit (*Least squares means*) justeret for behandling, tid, baseline-eGFR og interaktion mellem tid og behandling.

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

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

Ertugliflozin som tillægskombinationsbehandling med metformin og sitagliptin

I alt 463 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin (≥ 1.500 mg/dag) og sitagliptin 100 mg en gang dagligt, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, 26-ugers-, placebokontrolleret multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed. Patienterne blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo administreret en gang dagligt i tillæg til fortsat baggrundsbehandling med metformin og sitagliptin (se tabel 3).

Tabel 3: Resultater i uge 26 fra et tillægsstudie med ertugliflozin i kombination med metformin og sitagliptin*

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

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

[†] Mindste kvadraters gennemsnit (*Least squares means*) justeret for behandling, tid, tidligere antihyperglykæmisk medicin.

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

Kombinationsbehandling med ertugliflozin og sitagliptin

I alt 291 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og motion, deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 26-ugers-, multicenterstudie til vurdering af ertugliflozins virkning og sikkerhed i kombination med sitagliptin. Disse patienter, som ikke fik antihyperglykæmisk baggrundsbehandling, blev randomiseret til ertugliflozin 5 mg eller ertugliflozin 15 mg i kombination med sitagliptin (100 mg) eller placebo en gang dagligt (se tabel 4).

Tabel 4: Resultater i uge 26 fra et kombinationsbehandlingsstudie med ertugliflozin og sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Baseline (gennemsnit)	8,9	9,0	9,0
Ændring fra baseline [†]	-1,6	-1,7	-0,4
Forskel fra placebo [†] og (95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Patienter [n (%)] med HbA_{1c} < 7%	35 [§] (35,7)	30 [§] (31,3)	8 (8,3)
Legemsvægt (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Baseline (gennemsnit)	90,8	91,3	95,0
Ændring fra baseline [†]	-2,9	-3,0	-0,9
Forskel fra placebo [†] , (95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

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

[†] Mindste kvadraters gennemsnit (*Least squares means*) justeret på baggrund af en longitudinal model, herunder termer for behandling, tid og interaktion mellem tid og behandling.

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

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

Fasteplasmagluucose

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

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

Virkning hos patienter med baseline-HbA_{1c} ≥ 10%

I subgruppen af patienter med *baseline*-HbA_{1c} ≥ 10% i studiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin med *baseline*-HbA_{1c} fra 7,5-11,0%, medførte kombinationen af ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med sitagliptin fald i HbA_{1c} på henholdsvis 2,35% og 2,66% sammenlignet med 2,10%; 1,30% og 1,82% for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og sitagliptin alene.

Postprandial glucose

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

Kombinationen af ertugliflozin 5 eller 15 mg og sitagliptin medførte statistisk signifikante placebokorrigerede fald i PPG 2 timer efter måltidet på 3,46 og 3,87 mmol/l.

Blodtryk

Efter 26-ugers behandling medførte kombinationen af ertugliflozin 5 mg eller 15 mg og sitagliptin 100 mg statistisk signifikante fald i systolisk blodtryk sammenlignet med sitagliptin alene

(henholdsvis -2,8 og -3,0 mmHg for E5/S100 og E15/S100) eller placebo (henholdsvis -4,4 og -6,4 mmHg for E5/S100 og E15/S100). Det medførte desuden statistisk signifikante placebo-subtraherede fald i systolisk blodtryk på henholdsvis 2,9 og 3,9 mmHg, når ertugliflozin 5 mg og 15 mg blev givet i tillæg til baggrundsbehandling med metformin og behandling med sitagliptin.

Subgruppeanalyse

Hos patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet med ertugliflozin i kombination med sitagliptin, var forbedringen i HbA_{1c} den samme i subgrupperne defineret i henhold til alder, køn og race og varighed af type 2-diabetes mellitus.

Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS

TECOS var et randomiseret studie med 14.671 patienter i en *intention to treat*-population med HbA_{1c} \geq 6,5 til 8,0% med påvist hjerte-kar-sygdom. Patienterne fik sitagliptin (7.332) 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var \geq 30 og $<$ 50 ml/min/1,73 m²) eller placebo (7.339) som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Patienter med eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m² blev ikke inkluderet i studiet. Studiepopulationen bestod af 2.004 patienter \geq 75 år og 3.324 patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²).

I løbet af studiet var den samlede estimerede gennemsnitlige forskel (standardafvigelse (SD)) i HbA_{1c} mellem sitagliptingruppen og placebogruppen 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p <$ 0,001. Det primære kardiovaskulære endepunkt var sammensat af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter bestod af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt eller ikke-letal apopleksi samt første forekomst af de enkelte komponenter i det primære sammensatte endepunkt, død uanset årsag og hospitalsindlæggelse på grund af kongestivt hjertesvigt.

Med en median opfølgningstid på 3 år øgede sitagliptin som supplement til standardbehandling ikke risikoen for alvorlige uønskede kardiovaskulære hændelser (*major adverse cardiovascular events* - MACE) eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt sammenlignet med standardbehandling uden sitagliptin hos patienter med type 2-diabetes (se tabel 5).

Tabel 5: Hyppighed af sammensatte kardiovaskulære endepunkter og vigtige sekundære endepunkter

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)	p-værdi [†]
	N (%)	Incidens-rate pr. 100 patient-år*	N (%)	Incidens-rate pr. 100 patient-år*		
Analyse i <i>intention to treat</i>-populationen						
Antal patienter	7.332		7.339			
Primært sammensat endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Sekundært sammensat endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Sekundære endepunkter						
Kardiovaskulært dødsfald	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Alle tilfælde af myokardieinfarkt (letale og ikke-letale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Død uanset årsag	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Incidensrate pr. 100 patientår er beregnet som $100 \times$ (samlet antal patienter med ≥ 1 hændelse i løbet af en egnet eksponeringsperiode pr. samlet antal patientår med opfølgning).

[†] Baseret på en Cox-model stratificeret ud fra region. For sammensatte endepunkter svarer p-værdierne til en test af noninferioritet, der tilstræber at vise, at *hazard ratio* er mindre end 1,3. For alle andre endepunkter svarer p-værdierne til en test af forskellene i *hazard ratio*.

[‡] Analysen af hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt blev justeret for hjertesvigt i anamnesen ved *baseline*.

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Steglujan

Steglujan har vist sig at være bioækvivalent med samtidig administration af tilsvarende doser af ertugliflozin- og sitagliptin-tabletter.

Virkningerne af et måltid med højt fedtindhold på farmakokinetikken for ertugliflozin og sitagliptin ved administration som Steglujan-tabletter er sammenlignelige med de virkninger, der blev rapporteret for de enkelte tabletter. Administration af Steglujan med mad nedsatte C_{\max} for ertugliflozin med 29% og havde ikke nogen betydningsfuld indvirkning på AUC_{inf} for ertugliflozin, eller på AUC_{inf} og C_{\max} for sitagliptin.

Ertugliflozin

Generel introduktion

Ertugliflozins farmakokinetik var sammenlignelig hos raske personer og hos patienter med type 2-diabetes. Gennemsnitligt plasma-AUC og $-C_{\max}$ ved *steady state* var henholdsvis 398 ng•t/ml og 81 ng/ml med 5 mg ertugliflozin en gang dagligt og henholdsvis 1.193 ng•t/ml og 268 ng/ml med 15 mg ertugliflozin en gang dagligt. *Steady state* nås efter 4-6 dage med dosering af ertugliflozin en gang dagligt. Ertugliflozin udviser ikke tidsafhængig farmakokinetik og akkumuleres i plasma op til 10-40% efter gentagne doser.

Absorption

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

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

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier med ertugliflozin hos pædiatriske patienter.

Virkning af alder, legemsvægt, køn og race

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse har alder, legemsvægt, køn og race ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på farmakokinetikken for ertugliflozin.

Sitagliptin

Absorption

Efter oral administration af en 100 mg dosis til raske forsøgspersoner blev sitagliptin hurtigt absorberet med maksimale plasmakoncentrationer (median T_{\max}) 1-4 timer efter dosering. Gennemsnitlig plasma-AUC for sitagliptin var $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{t}$, og C_{\max} var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 87%. Eftersom samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold sammen med sitagliptin ikke havde en effekt på farmakokinetikken, kan Steglujan administreres med eller uden mad.

Sitagliptins plasma-AUC steg proportionalt med dosis. Dosisproportionaliteten blev ikke fastslået for C_{\max} og $C_{24\text{t}}$ (C_{\max} steg mere end dosisproportionalt og $C_{24\text{t}}$ steg mindre end dosisproportionalt).

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis sitagliptin på 100 mg til raske forsøgspersoner er ca. 198 l. Den fraktion af sitagliptin, som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38%).

Biotransformation

Sitagliptin metaboliseres i mindre grad og elimineres primært uændret i urinen. Ca. 79% af sitagliptin udskilles uændret i urinen.

Efter en oral [^{14}C] sitagliptin-dosis udskiltes ca. 16% af radioaktiviteten som sitagliptin-metabolitter. Seks metabolitter blev påvist på sporstofniveau og forventes ikke at bidrage til sitagliptins DPP-4-hæmmende aktivitet i plasma. *In vitro*-studier indikerede, at det enzym, der primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisering, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

In vitro-data viste, at sitagliptin ikke er en hæmmer af CYP-isoenzymene CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6, og det inducerer ikke CYP3A4 og CYP1A2.

Elimination

Efter administration af en oral [¹⁴C] sitagliptin-dosis til raske forsøgspersoner elimineredes ca. 100% af den administrerede radioaktivitet i fæces (13%) eller urin (87%) inden for en uge efter dosering. Den tilsyneladende terminale halveringstid ($t_{1/2}$) efter administration af en 100 mg oral sitagliptin-dosis var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres kun minimalt efter flere doser. Den renale *clearance* var ca. 350 ml/min.

Elimination af sitagliptin foregår primært via renal udskillelse og omfatter aktiv tubulær sekretion. Sitagliptin er et substrat for humant organisk aniontransporter-3 (hOAT-3), som kan være involveret i den renale elimination af sitagliptin. Den kliniske relevans af hOAT-3 i sitagliptin-transport er ikke fastslået. Sitagliptin er også et substrat for P-gp, som også kan være involveret i sitagliptins renale elimination. Ciclosporin, en P-gp-hæmmer, reducerede dog ikke sitagliptins renale *clearance*. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1 eller peptidtransporter 1/2 (PEPT1/2) transportere. *In vitro* hæmmede sitagliptin ikke OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) eller p-glycoprotein (op til $250 \mu\text{M}$) medieret transport ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. I et klinisk studie havde sitagliptin en lille effekt på digoxinkoncentrationerne i plasma, hvilket tyder på, at sitagliptin kan være en svag hæmmer af P-gp.

Lægemedelinteraktioner

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med Steglujan og andre lægemidler; sådanne studier er dog udført med de enkelte aktive stoffer.

In vitro-vurdering af ertugliflozin

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

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

In vitro-vurdering af sitagliptin

In vitro-data tyder på, at sitagliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP450-isoenzymene. I kliniske studier ændrede sitagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller orale kontrceptive betydningsfuldt. Dette giver *in vivo*-evidens for lav tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, og OCT. Sitagliptin kan være en svag hæmmer af P-gp *in vivo*.

In vitro-transportstudier har vist, at sitagliptin er et substrat for P-gp og OAT3. OAT3-medieret transport af sitagliptin hæmmes *in vitro* af probenecid, selvom risikoen for klinisk relevante interaktioner anses for at være lav. Samtidig administration af OAT3-hæmmere er ikke vurderet *in vivo*.

Patientkarakteristika

Sitagliptins farmakokinetik var generelt den samme hos raske personer som hos patienter med type 2-diabetes.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med normal nyrefunktion spiller metabolisering, inklusive metabolisering via CYP3A4, kun en lille rolle i sitagliptin-*clearance*. Metabolisering kan spille en mere betydningsfuld

rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (ESRD).

Sammenlignet med normale raske kontrolpersoner steg sitagliptins plasma-AUC en anelse hos patienter med GFR ≥ 45 til < 90 ml/min. Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse patienter, da stigninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af sitagliptin er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≤ 9). Der er ingen klinisk erfaring med patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score > 9), men da sitagliptin primært elimineres renalt, forventes svært nedsat leverfunktion ikke at påvirke sitagliptins farmakokinetik.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder. Alder havde ingen klinisk relevant indflydelse på sitagliptins farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase 1- og fase 2-data. Ældre patienter (65-80 år) havde ca. 19% højere sitagliptinplasmakoncentrationer sammenlignet med yngre patienter.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier med anvendelse af sitagliptin til pædiatriske patienter.

Andre patientkarakteristika

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn, race eller *body mass index* (BMI). Disse karakteristika havde ingen klinisk relevant virkning på sitagliptins farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af farmakokinetiske fase 1-data og en farmakokinetisk populationsanalyse af fase 1- og fase 2-data.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Ertugliflozin

Generel toksicitet

Orale toksicitetsstudier med gentagne doser blev udført med mus, rotter og hunde i op til henholdsvis 13, 26 og 39 uger. Tegn på toksicitet, der blev anset for at være uønsket, blev generelt observeret ved eksponeringer højere end eller lig med 77 gange den humane ubundne eksponering (AUC) ved maksimal anbefalet human dosis (MRHD) på 15 mg/dag. Størstedelen af toksiciteten svarede til farmakologien vedrørende glucosetab i urinen og omfattede reduceret legemsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisering, gluconeogenese og forstyrrelser i elektrolytbalancen samt urinændringer som f.eks. polyuri, glukosuri og kalkariuri. Mikroskopiske forandringer forbundet med glukosuri og/eller kalkariuri, der kun blev observeret hos gnavere, omfattede dilatation af de renale tubuli, hypertrofi af zona glomerulosa i binyrerne (rotter) og øget trabekulært knoglevæv (rotter). Bortset fra opkastning sås der ingen uønsket toksicitet hos hunde ved 379 gange den humane ubundne eksponering (AUC) ved MRHD på 15 mg/dag.

Karcinogenese

I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med mus blev ertugliflozin administreret som oral sondeernæring ved doser på 5, 15 og 40 mg/kg/dag. Der sås ingen ertugliflozin-relaterede neoplastiske fund ved doser op til 40 mg/kg/dag (ca. 41 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC). I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med rotter blev ertugliflozin administreret som oral sondeernæring ved doser på 1,5; 5 og 15 mg/kg/dag. Ertugliflozin-relaterede neoplastiske fund omfattede en øget incidens af godartede adenale

medullære fæokromocytomer hos hanrotter ved 15 mg/kg/dag. Dette fund blev tilskrevet malabsorption af kulhydrat, hvilket medførte ændret calciumhomøostase, og blev ikke anset for relevant for den humane risiko. NOEL (niveaue for ingen observeret effekt) for neoplasi var 5 mg/kg/dag (ca. 16 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag).

Mutagenese

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

Reproduktionstoksikologi

I studiet af fertilitet og embryonudvikling hos rotter fik han- og hunrotter ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Der sås ingen indvirkninger på fertiliteten ved 250 mg/kg/dag (ca. 386 gange den humane ubundne eksponering ved MRHD på 15 mg/dag baseret på AUC-sammenligninger). Ertugliflozin påvirkede ikke de udviklingsmæssige resultater hos rotter og kaniner negativt ved maternelle eksponeringer, der var henholdsvis 239 og 1.069 gange højere end den humane eksponering ved den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag baseret på AUC. Ved en maternel toksisk dosis hos rotter (250 mg/kg/dag) sås lavere føtal levedygtighed og en højere incidens af en visceral misdannelse ved maternel eksponering, der var 510 gange den maksimale kliniske dosis på 15 mg/dag.

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

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

Sitagliptin

Der blev observeret nyre- og levertoksicitet hos gnavere ved systemiske eksponeringsniveauer, der var 58 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker, mens niveauet for ingen observeret effekt fandtes ved et niveau, der var 19 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker. Abnormiteter af fortænderne observeredes hos rotter ved en eksponering, der var 67 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau. Niveauet for ingen observeret effekt for dette fund var 58 gange højere på basis af 14-ugers-rottetstudiet. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt. Hos hunde er der ved et eksponeringsniveau på over 23 gange den kliniske eksponering observeret forbigående behandlingsrelaterede fysiske tegn. Nogle af disse tyder på neural toksicitet: Vejrtrækning med åben mund, spytafsondring, hvid skummende opkastning, ataksi, skælven, nedsat aktivitet og/eller krum stilling. Histologisk blev der desuden observeret en meget let til let degeneration af skeletmuskulaturen ved doser svarende til en systemisk eksponering, der var ca. 23 gange højere end hos mennesker. Niveauet for ingen observeret effekt for disse fund var til stede ved en eksponering, der var 6 gange højere end den kliniske eksponering.

Prækliniske studier har ikke vist, at sitagliptin er genotoksisk. Sitagliptin var ikke karcinogent hos mus. Hos rotter var der en øget forekomst af hepatiske adenomer og karcinomer ved en systemisk eksponering, der var 58 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Eftersom hepatotoksicitet har vist sig at korrelere med induktion af hepatisk neoplasi hos rotter, var denne øgede forekomst af hepatiske tumorer sandsynligvis sekundær til kronisk hepatisk toksicitet ved denne høje dosis. På

grund af den høje sikkerhedsmargin (19 gange på dette niveau for ingen observeret effekt), anses disse neoplastiske ændringer ikke som relevante for situationen hos mennesker.

Der blev ikke observeret bivirkninger i fertiliteten hos han- og hunrotter, der fik sitagliptin før og under parringsperioden.

Sitagliptin viste ingen bivirkninger i et præ- og postnatalt udviklingsstudie udført med rotter.

Reproduktive toksicitetsstudier viste en let behandlingsrelateret øget forekomst af føtale ribbensdefekter (manglende, hypoplastiske og takkede ribben) hos rotteafkom ved en systemisk eksponering på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. Maternel toksicitet sås hos kaniner ved eksponeringsniveauer på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. På grund af de høje sikkerhedsmargener tyder disse fund ikke på en relevant risiko for reproduktionen hos mennesker. Sitagliptin udskilles i betydelige mængder i modermælken hos diegivende rotter (mælk/plasma-ratio: 4:1).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Kalciumhydrogenphosphat (vandfrit)
Croscarmellosenatrium
Natriumstearylfumarat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)

Tabletovertræk

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

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/PVC/PA/Alu-blistre

Pakninger med 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.

Pakninger med 30 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Steglujan 5 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1266/001
EU/1/18/1266/002
EU/1/18/1266/003
EU/1/18/1266/004
EU/1/18/1266/005
EU/1/18/1266/006
EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1266/007
EU/1/18/1266/008
EU/1/18/1266/009
EU/1/18/1266/010
EU/1/18/1266/011
EU/1/18/1266/012
EU/1/18/1266/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Steglujan 5 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinphosphatmonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1266/001 (14 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/002 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/003 (30 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/004 (30 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/005 (84 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/006 (90 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/013 (98 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Steglujan 5 mg/100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Steglujan 5 mg/100 mg tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Steglujan 15 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinphosphatmonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1266/007 (14 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/008 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/009 (30 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/010 (30 x 1 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/011 (84 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/012 (90 filmovertrukne tabletter)
EU/1/18/1266/014 (98 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Steglujan 15 mg/100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Steglujan 15 mg/100 mg tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Steglujan 5 mg/100 mg fillovertrukne tabletter Steglujan 15 mg/100 mg fillovertrukne tabletter ertugliflozin/sitagliptin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Hvad Steglujan er

Steglujan indeholder to aktive stoffer, ertugliflozin og sitagliptin.

- Ertugliflozin tilhører en lægemiddelklasse kaldet natrium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere.
- Sitagliptin tilhører en lægemiddelklasse kaldet DPP-4-hæmmere (dipeptidylpeptidase-4)-hæmmere.

Anvendelse

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

Virkning

- Ertugliflozin virker ved at blokere SGLT2-proteinerne i nyrerne. Dette medfører, at blodsukker udskilles med urinen.
- Sitagliptin er med til at øge mængden af insulin, der frigives efter et måltid. Det sænker også mængden af sukker, som kroppen producerer.

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor kroppen ikke producerer nok insulin. Samtidig virker den insulin, som kroppen producerer, ikke så godt, som den burde. Kroppen kan også danne for meget sukker. Når dette sker, øges sukkerindholdet (glucose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og dårligt kredsløb.

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

Tag ikke Steglujan:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før og mens du tager Steglujan, hvis du:

- har nyreproblemer.
- har eller har haft svampeinfektion i skeden eller penis.
- nogensinde har haft alvorlig hjertesygdom, eller hvis du har haft et slagtilfælde.
- har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen (f.eks. pankreatitis).
- har type 1-diabetes. Steglujan må ikke anvendes til at behandle denne sygdom.
- tager anden diabetesmedicin; du vil være mere tilbøjelig til at få lavt blodsukker med visse lægemidler.
- har risiko for dehydrering (f.eks. hvis du tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin [diuretika]) eller sænker blodtrykket, eller hvis du er over 65 år). Spørg, hvordan du undgår dehydrering.
- har eller har haft galdesten, alkoholafhængighed eller et meget højt indhold af triglycerider (en fedtstofstype) i blodet. Disse sygdomme kan øge risikoen for at få pankreatitis (se punkt 4).
- oplever hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, ekstrem tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, en sødlig ånde, en sødlig eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes. I så fald skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital. Disse symptomer kan være tegn på "diabetisk ketoacidose" – en tilstand der kan opstå i forbindelse med diabetes som følge af forhøjet indhold af "ketonstoffer" i urin- eller blodtest. Risikoen for udvikling af diabetisk ketoacidose kan øges ved langvarig faste, meget stort alkoholforbrug, dehydrering, pludselige nedsættelser af insulinindhold eller et større behov for insulin på grund af større operation eller alvorlig sygdom.
- har fået foretaget amputation af en underekstremitet.

Det er vigtigt, at du regelmæssigt kontrollerer dine fødder og overholder de retningslinjer for fodpleje og passende væskeindtagelse, som du får af lægen eller sundhedspersonalet. Du skal straks fortælle det til din læge, hvis du opdager sår eller misfarvninger, eller hvis du oplever ømhed eller smerter i fødderne. Visse studier tyder på, at det at tage ertugliflozin kan bidrage til en stigning i antallet af amputationer af underekstremiteter (primært af en tå).

Der er indberettet tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter, der får sitagliptin (se punkt 4).

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

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

Sukker i urinen

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Steglujan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du skal især fortælle lægen:

- hvis du tager medicin, der øger urinproduktionen (vanddrivende medicin [diuretika]).
- hvis du tager anden medicin, der sænker mængden af sukker i blodet, f.eks. insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen.
- hvis du tager digoxin (et lægemiddel, der anvendes til at behandle uregelmæssig hjerterytme og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendigt at kontrollere indholdet af digoxin i blodet, hvis du tager det sammen med Steglujan.

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

Graviditet og amning

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

Det er ukendt, om Steglujan kan skade dit ufødte barn. Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet.

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i modermælken. Tal med lægen om, hvordan du bedst giver dit barn mad, hvis du tager Steglujan. Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil og betjene maskiner. Svimmelhed og døsigthed er dog indberettet i forbindelse med sitagliptin, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, når du tager Steglujan.

Hvis du tager dette lægemiddel sammen med insulin eller lægemidler, der øger insulinfrigivelsen fra bugspytkirtlen, kan det medføre, at blodsukkerniveauet bliver for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan give symptomer såsom rysten, svedtendens eller ændret syn, og kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Steglujan

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

Så meget skal du tage

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

Sådan skal du tage medicinen

- Synk tabletten; tabletten kan deles eller knuses, hvis du har synkebesvær.
- Tag en tablet hver morgen. Tag så vidt muligt tabletten på samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage den.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.

- Du skal fortsætte med at følge din kost- og motionsplan, mens du tager Steglujan.

Hvis du har taget for meget Steglujan

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

Hvis du har glemt at tage Steglujan

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det imidlertid næsten er tid til den næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt.

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

Hvis du holder op med at tage Steglujan

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Steglujan og kontakt straks lægen, hvis du får et eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven, som kan stråle ud i ryggen, med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).
- En alvorlig allergisk reaktion (hyppighed ikke kendt), herunder udslæt, nældefeber, blærer på huden/hudafskalning og hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, som kan medføre vejrtræknings- eller synkebesvær. Lægen vil muligvis udskrive et lægemiddel til behandling af den allergiske reaktion og et andet lægemiddel mod din diabetes.

Hvis du bemærker en eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger, skal du straks stoppe med at tage dette lægemiddel og kontakte en læge.

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

Diabetisk ketoacidose (sjældent, kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

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

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

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

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

Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis du bemærker følgende bivirkninger:

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

Symptomer på dehydrering er:

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

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

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

Lavt blodsukker (hypoglykæmi; almindelig)

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

Tegn og symptomer på lavt blodsukker kan omfatte:

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

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

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig

- svampeinfektion i skeden (trøske)
- lavt blodsukker

Almindelig

- svampeinfektioner i penis
- ændret vandladning, herunder pludselig og hyppigere trang til at lade vandet, i større mængder eller om natten
- tørst
- kløe i skeden
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af urinstof i blodet
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af totalt og dårligt kolesterol (kaldet LDL - en type fedt i blodet)
- blodprøver kan vise ændringer i mængden af røde blodlegemer i blodet (kaldet hæmoglobin)
- forstoppelse
- øget luftafgang fra tarmen
- hævede hænder eller ben
- influenza

- hovedpine
- infektion i øvre luftveje
- stoppet næse eller snue og ondt i halsen
- betændelse i led og den tilgrænsende knogle
- smerter i arme eller ben
- kvalme/opkastning

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

- blodprøver kan vise ændringer i nyrefunktionen (såsom 'kreatinin')
- smerter ved vandladning
- mavesmerter
- diarré
- døsigthed
- mundtørhed
- svimmelhed
- kløe

Sjælden

- nedsat antal blodplader

Ikke kendt (hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- nyreproblemer (som kan kræve dialyse)
- ledsmerter
- muskelsmerter
- rygsmerter
- interstitiel lungesygdom
- bulløs pemfigoid (en type blærer på huden)

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Steglujan indeholder:

- Aktive stoffer: ertugliflozin og sitagliptin.
 - Hver Steglujan 5 mg/100 mg filmovertrukken tablet indeholder 5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglytaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinphosphatmonohydrat).
 - Hver Steglujan 15 mg/100 mg filmovertrukken tablet indeholder 15 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglytaminsyre) og 100 mg sitagliptin (som sitagliptinphosphatmonohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), calciumhydrogenphosphat (vandfrit), croscarmellosenatrium, natriumstearylfumarat (E487), magnesiumstearat (E470b).
 - Tabletovertræk: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), carnaubavoks (E903).

Udseende og pakningsstørrelser

- Steglujan 5 mg/100 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er beige, 12,0 x 7,4 mm, mandelformede, filmovertrukne tabletter med "554" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.
- Steglujan 15 mg/100 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er brune, 12,0 x 7,4 mm, mandelformede, filmovertrukne tabletter med "555" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium 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

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
Tlf.: + 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme 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
clic@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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

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

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ertugliflozin/sitagliptin er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Interimresultater fra et igangværende klinisk studie med ertugliflozin som tillæg til standardbehandling hos patienter med type 2-diabetes med fastslået vaskulær sygdom i anamnesen tyder på, at der er en øget risiko for amputationer af underekstremiteter på cirka 1,2-1,6 gange hos patienter, der fik ertugliflozin. En øget amputationsrisiko med ertugliflozin er også understøttet af den brede poolede analyse af sikkerhedsdata. Den nuværende information i produktresuméet "Der er observeret en stigning i antallet af amputationer af underekstremiteter (primært en tå) i kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer" er ikke tilstrækkelig. Det er derfor ikke acceptabelt at vente, indtil de endelige resultater fra MK-8835-004/B1521021-studiet indsendes i 2020. Pkt. 4.4 om amputationer af underekstremiteter skal derfor revideres, og indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse med produktresuméet.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ertugliflozin/sitagliptin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ertugliflozin/sitagliptin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.