

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Beige, 18 x 10 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med ”2.5/850” på ena sidan och slät på andra sidan.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Rosa, 19,1 x 10,6 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med ”2.5/1000” på ena sidan och slät på andra sidan.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Mörkbrun, 18 x 10 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med ”7.5/850” på ena sidan och slät på andra sidan.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Röd, 19,1 x 10,6 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med ”7.5/1000” på ena sidan och slät på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Segluromet är avsett för behandling av vuxna med typ 2-diabetes mellitus som ett tillägg till kost och motion:

- hos patienter med otillräcklig kontroll på sin högsta tolererade dos av enbart metformin
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes hos patienter med otillräcklig kontroll med metformin och dessa läkemedel
- hos patienter som redan behandlas med kombinationen ertugliflozin och metformin som separata tabletter.

För studiedata avseende kombinationsbehandlingar, effekter på glykemisk kontroll, hjärt-kärlhändelser och studerade populationer, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] ≥ 90 ml/min)

Rekommenderad dos är en tablett två gånger dagligen. Doseringen ska individanpassas utifrån patientens aktuella behandlingsregim, effekt och tolerabilitet vid användning av den rekommenderade dagliga dosen 5 mg eller 15 mg ertugliflozin, samtidigt som den högsta rekommenderade dosen av metformin inte överskrids.

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

För patienter med otillräcklig kontroll med metformin (ensamt eller i kombination med andra diabetesläkemedel)

Rekommenderad startdos av Segluromet ska ge en ertugliflozindos motsvarande 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg daglig dos) och dosen metformin ska motsvara den dos som redan tas. Hos patienter som tolererar en total daglig dos av ertugliflozin 5 mg kan dosen ökas till en total daglig dos av ertugliflozin på 15 mg om ytterligare glykemisk kontroll behövs.

För patienter som byter från separata tabletter med ertugliflozin och metformin

Patienter som byter från separata tabletter med ertugliflozin (total daglig dos på 5 mg eller 15 mg) och metformin till Segluromet ska få samma dagliga dos ertugliflozin och metformin som redan tas eller den närmaste dos av metformin som är terapeutiskt lämplig.

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

Missad dos

Vid missad dos ska dosen tas så snart patienten kommer ihåg. Patienten ska inte ta två doser av Segluromet samtidigt.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var 3:e-6:e månad (se avsnitt 4.4).

Initiering av detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med GFR som understiger 45 ml/min (se avsnitt 4.4).

Eftersom den glykemiska sänkningseffekten av ertugliflozin är nedsatt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och sannolikt saknas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ska tillägg av andra antihyperglykemiska läkemedel övervägas om ytterligare glykemisk kontroll behövs (se avsnitt 4.4).

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2-3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin övervägs hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Segluomet finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas istället för den fasta doskombinationen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Den maximala dygnsdosen är 15 mg. Initiera med 5 mg. Titra upp till 15 mg vid behov för glykemisk kontroll.
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 15 mg. Initiera med 5 mg. Titra upp till 15 mg vid behov för glykemisk kontroll.
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Insättning rekommenderas ej.
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Rekommenderas ej.

Nedsatt leverfunktion

Segluomet är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre

Nedsatt njurfunktion är vanligare bland äldre patienter. Segluomet ska användas med försiktighet till äldre eftersom avvikelser i njurfunktionen kan uppstå efter insättning av ertugliflozin och det är känt att metformin i hög grad utsöndras via njurarna. Regelbunden bedömning av njurfunktionen är nödvändigt för att förhindra metformin-associerad laktatacidos, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Hänsyn ska tas till njurfunktionen och risken för volymförlust (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Segluromet ska tas peroralt två gånger dagligen i samband med måltid för att minska de gastrointestinala biverkningar som förknippas med metformin. Vid sväljsvårigheter kan tabletten delas eller krossas eftersom det är en beredningsform med omedelbar frisättning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetesketoacidosis [DKA])
- diabetisk prekoma
- kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR under 30 ml/min), terminal njursvikt (ESRD, end-stage renal disease) och patienter som står på dialys (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som eventuellt kan påverka njurfunktionen, såsom:
 - dehydrering
 - svår infektion
 - chock
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, såsom:
 - hjärt- eller andningssvikt
 - nyligen genomgången hjärtinfarkt
 - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholförgiftning, alkoholism.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Segluromet ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus. Det kan öka risken för diabetesketoacidosis (DKA) hos dessa patienter.

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig kräkning, diarré, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID]) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ($< 7,35$), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat/pyruvatkvot.

Patienter med kända eller misstänkta mitokondriella sjukdomar:

Metformin rekommenderas inte till patienter med kända mitokondriella sjukdomar, såsom mitokondriell encefalopati med laktacidosis och strokeliknande episoder (MELAS-syndrom) och maternellt nedärvd diabetes och dövhet (MIDD), på grund av risken för exacerbation av laktacidosis och neurologiska komplikationer som kan förvärra sjukdomen.

Vid tecken och symtom som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter intag av metformin ska behandlingen med metformin sättas ut omedelbart och patienten utvärderas diagnostiskt utan dröjsmål.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidosis. Segluromet ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och ska inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Effekten av ertugliflozin på glykemisk kontroll är beroende av njurfunktionen och den glykemiska effekten är reducerad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt helt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Behandling med Segluromet ska inte påbörjas hos patienter med GFR under 45 ml/min. Segluromet ska sättas ut när GFR konstant understiger 45 ml/min.

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter (se avsnitt 4.2). Tättare kontroll av njurfunktionen rekommenderas hos patienter med GFR under 60 ml/min. Metformin är kontraindicerat hos patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen (se avsnitt 4.3).

Kirurgi

Segluromet måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän tidigast 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Hypotoni/volymförlust

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

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

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

Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

Innan behandling med Segluromet påbörjas ska faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidosis beaktas.

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

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

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

Amputation av nedre extremiteter

I en långtidsstudie av kardiovaskulära utfall, VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), på patienter med typ 2-diabetes mellitus och etablerad aterosklerotisk hjärtsjukdom, rapporterades icke-traumatiska amputationer av nedre extremiteter (främst tår) med en incidens på 2 % (0,57 patienter med händelser per 100 patientår), 2,1 % (0,60 patienter med händelser per 100 patientår) och 1,6 % (0,47 patienter med händelser per 100 patientår) för ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. Frekvensen av händelser med amputation av nedre extremiteter var 0,75 och 0,96 jämfört med 0,74 händelser per 100 patientår för ertugliflozin 5 mg och ertugliflozin 15 mg jämfört med placebo. En ökning av antalet fall av amputationer av de nedre extremiteterna (främst tår) har observerats i kliniska långtidsstudier av typ 2 diabetes mellitus med SGLT2-hämmare. Det är inte känt om detta utgör en klasseffekt. Det är viktigt att informera patienter med diabetes om rutiner för förebyggande fotvård.

Hypoglykemi vid samtidig användning av insulin och insulinsekretagoger

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

Genitala svampinfektioner

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

Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos via urin kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.8). Tillfällig utsättning av ertugliflozin ska övervägas vid behandling av pylonefrit eller urosepsis.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutgrepp och antibiotikabehandling.

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

Äldre patienter

Äldre patienter kan löpa ökad risk för volymförlust och njursvikt. Patienter som var 65 år eller äldre och som behandlades med ertugliflozin hade en högre incidens av biverkningar relaterade till volymförlust än yngre patienter. Risken för metforminassocierad laktatacidos ökar med patientens ålder eftersom nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion är vanligare hos äldre än hos yngre patienter. I en långtidsstudie av kardiovaskulära utfall, VERTIS CV, var säkerhet och effekt likartade för patienter i åldern 65 år eller äldre jämfört med patienter under 65 år (se avsnitt 4.2 och 4.8). Njurfunktionen ska utvärderas med tätare mellanrum hos äldre patienter.

Hjärtsvikt

Det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med ertugliflozin i New York Heart Association (NYHA) klass IV.

Laboratorieanalyser av urin

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

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

Övervakning av den glykemiska kontrollen med 1,5 AG-analys rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5 AG inte är tillförlitliga för bedömning av den glykemiska kontrollen hos patienter

som tar läkemedel som innehåller en SGLT2-hämmare. Alternativa metoder att övervaka den glykemiska kontrollen ska användas.

Vitamin B₁₂-brist

Metformin kan minska serumnivåerna av vitamin-B₁₂. Risken för låga vitamin B₁₂-nivåer ökar med ökande metformindos, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B₁₂-brist. Vid misstanke om vitamin B₁₂-brist (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåer av vitamin B₁₂ övervakas. Regelbunden övervakning av vitamin B₁₂-nivåer kan vara nödvändig hos patienter med riskfaktorer för vitamin B₁₂-brist. Behandling med metformin ska fortsätta så länge det tolereras och inte är kontraindicerat och lämplig korrigering för vitamin B₁₂-brist tillhandahålls i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktionsstudier med Segluromet har inte utförts. Sådana studier har däremot utförts med ertugliflozin och metformin, de enskilda aktiva substanserna i Segluromet.

Ertugliflozin

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

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

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels effekter på ertugliflozins farmakokinetik

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

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

Upprepade doser av rifampicin (en inducerare av uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferas [UGT] och cytokrom P450 [CYP]) minskar arean under koncentration-tid-kurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration (C_{max}) för ertugliflozin med 39 % respektive 15 %. Denna minskning av exponeringen anses inte vara kliniskt relevant och därför rekommenderas ingen dosjustering. En kliniskt relevant effekt av andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) förväntas inte.

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

Ertugliflozins effekter på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

Metformin

Samtidig användning rekommenderas inte.

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med en ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Segluromet måste sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen, vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in eller används i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Organiska katjonstransportörer (OCT)

Metformin är ett substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig administrering av metformin med:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin.
- OCT1-inducerare (såsom rifampicin) kan öka gastrointestinal absorption och effekten av metformin.
- OCT2-hämmare (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till ökade plasmakoncentrationer av metformin.
- Hämmare av både OCT1 och OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, när dessa läkemedel ges samtidigt med metformin, eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/inducerare kan förändra effekten av metformin.

Glukokortikoider (givet systemiskt eller som lokal administrering), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hypoglykemisk aktivitet. Patienten ska informeras och blodglukosvärdet kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen med denna typ av läkemedel. Om nödvändigt ska dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet justeras under behandling med det andra läkemedlet och vid utsättande.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Segluromet i gravida kvinnor.

En begränsad mängd data tyder på att användning av metformin hos gravida kvinnor inte är förenad med en ökad risk för kongenitala malformationer. Djurstudier med metformin har inte visat några skadliga effekter med avseende på graviditet, embryo- eller fosterutveckling, födande eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

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

Amning

Det finns ingen information om förekomsten av ertugliflozin i bröstmjölk, effekter på ammade spädbarn eller effekter på mjölkproduktionen. Metformin utsöndras i bröstmjölk. Ertugliflozin och metformin förekommer i mjölken hos digivande råttor. Ertugliflozin orsakade effekter hos avkomman från digivande råttor.

Farmakologiskt medierade effekter observerades hos unga råttor behandlade med ertugliflozin (se avsnitt 5.3). Eftersom människans njurar mognar *in utero* och under de två första levnadsåren, då exponering via amning kan förekomma, kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Segluromet ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ertugliflozin och metformin

Säkerheten vid samtidig administrering av ertugliflozin och metformin har utvärderats med hjälp av sammanslagna data från 1 083 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlats i 26 veckor i två placebokontrollerade studier: ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin och ertugliflozin som tilläggsbehandling till sitagliptin och metformin (se avsnitt 5.1). Incidensen och typen av biverkningar i dessa två studier motsvarade de biverkningar som ses med individuella monoterapier med ertugliflozin och metformin som beskrivs nedan i tabell 1.

Ertugliflozin

Säkerhet och tolerabilitet för ertugliflozin bedömdes i 7 placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade jämförande studier på sammanlagt 3 409 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlades med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg. Dessutom bedömdes säkerhet och tolerabilitet för ertugliflozin hos

patienter med typ 2-diabetes och etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom i VERTIS CV (se avsnitt 5.1) i vilken totalt 5 493 patienter behandlades med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med en genomsnittlig exponeringstid på 2,9 år.

Sammanlagda data från placebokontrollerade studier

Den primära utvärderingen av säkerheten utfördes på sammanlagda data från tre 26-veckors placebokontrollerade studier. Ertugliflozin användes som monoterapi i en studie och som tilläggsbehandling i två studier (se avsnitt 5.1). Dessa data speglar exponering av ertugliflozin under i genomsnitt 25 veckor hos 1 029 patienter. Patienterna fick ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gång dagligen.

De vanligast rapporterade biverkningarna över hela det kliniska programmet var urinvägsinfektioner, vulvovaginal svampinfektion samt andra genitala svampinfektioner hos kvinnor. Allvarlig DKA förekom sällan (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

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

Tabell 1: Biverkningar från placebokontrollerade studier eller studier med aktivt jämförelseläkemedel och erfarenhet efter godkännande för försäljning

Organsystem Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Urinvägsinfektioner ^{†,1} Vulvovaginal svampinfektion och andra genitala svampinfektioner hos kvinnor ^{*,†,1}
Vanliga	Candida balanit och andra genitala svampinfektioner hos män ^{*,†,1}
Ingen känd frekvens	Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) ^{*,b}
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi ^{*,†,1} , sänkta nivåer av vitamin B ₁₂ / vitamin B ₁₂ -brist ^{*,2}
Sällsynta	DKA ^{*,†,1}
Mycket sällsynta	Laktatacidos ^{*,2}
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Smakförändring ²
Blodkärl	
Vanliga	Volymförlust ^{*,†,1}
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Gastrointestinala symtom ^{§,2}
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit ² , avvikande leverfunktionsvärden ²
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta	Erytem ² , pruritus ² , urtikaria ²
Ingen känd frekvens	Utslag ^{b,1}
Njurar och urinvägar	

Organsystem Frekvens	Biverkning
Vanliga	Ökad urinerings ^{¶,1}
Mindre vanliga	Dysuri ¹ , förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet ^{†,1}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Vulvovaginal pruritus ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Törst ^{#,1}
Undersökningar	
Vanliga	Förändrade serumlipider ^{b,1} , förhöjt hemoglobin ^{§,1} , förhöjd blodurea (BUN) ^{a,1}

¹ Biverkningar med ertugliflozin

² Biverkningar med metformin

* Se avsnitt 4.4.

[†] Se nedanstående delavsnitt för mer information.

[§] Gastrointestinala symtom som illamående, kräkning, diarré, buksmärta och aptitförlust är vanligt förekommande i början av behandlingen och är i de flesta fall spontant övergående.

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

[#] Inkluderar: törst och polydipsi.

^b Genomsnittliga procentuella förändringar från utgångsvärdet för ertugliflozin 5 mg respektive ertugliflozin 15 mg var för lipoproteinkolesterol med låg densitet (LDL-C) 5,8 % och 8,4 % jämfört med placebo 3,2 %, för totalt kolesterol 2,8 % och 5,7 % jämfört med placebo 1,1 %, dock var lipoproteinkolesterol med hög densitet (HDL-C) 6,2 % och 7,6 % jämfört med placebo 1,9 %. Median förändring i procent från utgångsvärdet var för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg för triglycerider -3,9 % och -1,7 % jämfört med placebo 4,5 %.

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

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

^b Biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ertugliflozin

Volymförlust

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

Hypoglykemi

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

behandlades med ertugliflozin och 0,7 % i placebogrupper. När ertugliflozin användes som tillägg till metformin var incidensen av hypoglykemiska händelser 7,2 % i gruppen som fick ertugliflozin 5 mg, 7,8 % i gruppen som fick ertugliflozin 15 mg samt 4,3 % i placebogrupper.

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

När ertugliflozin användes som tillägg till insulin med eller utan metformin i delstudier i VERTIS CV var incidensen av dokumenterad hypoglykemi 39,4 %, 38,9 % och 37,5 % för ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. När ertugliflozin användes som tillägg till en sulfonylurea var incidensen av hypoglykemi 7,3 %, 9,3 % och 4,2 % för ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. När ertugliflozin användes som tillägg till metformin och en sulfonylurea var incidensen av hypoglykemi 20 %, 26,5 % och 14,5 % för ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo.

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

Diabetesketoacidosis

I VERTIS CV identifierades ketoacidosis hos 19 (0,3 %) patienter behandlade med ertugliflozin och hos 2 (0,1 %) patienter som fick placebo. I de 7 andra kliniska fas 3-studierna i utvecklingsprogrammet för ertugliflozin identifierades ketoacidosis hos 3 (0,1 %) patienter behandlade med ertugliflozin och hos 0 (0 %) av de patienter som behandlades med jämförelseläkemedel (se avsnitt 4.4).

Förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet och njurrelaterade händelser

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

I VERTIS CV var behandling med ertugliflozin associerad med en initial minskning av genomsnittlig eGFR (vid vecka 6, -2,7; -3,8 och -0,4 ml/min/1,73 m² i grupperna som fick ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo) vilken följdes av en återgång mot utgångsvärdet. Långtidsbehandling med ertugliflozin var associerad med en långsammare minskning av eGFR jämfört med placebo (fram till vecka 260).

I VERTIS CV var incidensen av njurrelaterade biverkningar (t.ex. akut njurskada, nedsatt njurfunktion, akut prerenal svikt) 4,2 %, 4,3 % och 4,7 % hos patienter behandlade med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo i den totala populationen och var 9,7 %, 10 % och 10,2 % hos patienter med eGFR från 30 till under 60 ml/min/1,73 m² behandlade med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo.

Genitala svampinfektioner

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

I samma sammanslagna data förekom manliga genitala svampinfektioner (t.ex. candida balanit, balanopostit, genital infektion, genital svampinfektion) hos 3,7 %, 4,2 % och 0,4 % av de män som behandlades med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. Manliga genitala svampinfektioner var vanligare bland icke-omskurna män. Behandlingen sattes ut på grund av

svampinfektioner hos 0,2 % och 0 % av de manliga patienter som behandlades med ertugliflozin respektive placebo. I sällsynta fall rapporterades fimos och i vissa fall utfördes omskärelse (se avsnitt 4.4).

Urinvägsinfektioner

I VERTIS CV förekom urinvägsinfektioner hos 12,2 %, 12 % och 10,2 % av patienterna som behandlades med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. Incidensen av allvarliga urinvägsinfektioner var 0,9 %, 0,4 % och 0,8 % med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo.

I de 7 andra kliniska fas 3-studierna i utvecklingsprogrammet för ertugliflozin var incidensen av urinvägsinfektioner 4 % och 4,1 % för grupperna som fick ertugliflozin 5 mg och 15 mg och 3,9 % för placebo. De flesta händelser var lindriga till måttliga och inga allvarliga fall rapporterades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

I händelse av överdosering av Segluromet ska sedvanliga understödjande åtgärder vidtas (t.ex. avlägsnande av ej absorberat material från magtarmkanalen, klinisk monitorering och understödjande behandling) beroende på patientens kliniska status.

Ertugliflozin

Ertugliflozin visade ingen toxicitet hos friska personer vid perorala engångsdoser på upp till 300 mg eller vid upprepade doser på upp till 100 mg dagligen i 2 veckor. Inga potentiella akuta symtom eller tecken på överdosering identifierades. Eliminering av ertugliflozin med hemodialys har inte studerats.

Metformin

Överdoserings av metforminhydroklorid har förekommit, inklusive intag av mer än 50 g. Hypoglykemi rapporterades i cirka 10 % av fallen men inget orsakssamband med metforminhydroklorid har fastställts. Laktatacidos har rapporterats i cirka 32 % i fallen med överdosering av metformin (se avsnitt 4.4). Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Metformin är dialyserbart med ett clearance på upp till 170 ml/min under goda hemodynamiska förhållanden. Hemodialys kan därför bidra till att avlägsna ackumulerat metformin från patienter hos vilka överdosering av metformin misstänks.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD23

Verkningsmekanism

Segluromet kombinerar två antihyperglykemiska substanser med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes: ertugliflozin, en SGLT2-hämmare, och metforminhydroklorid, som tillhör läkemedelsklassen biguanider.

Ertugliflozin

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

Metformin

Metformin är ett antihyperglykemiskt medel som förbättrar glukostoleransen hos patienter med typ 2-diabetes och sänker både basalt och postprandiellt plasmaglukos. Dess farmakologiska verkningsmekanism skiljer sig från andra klasser av perorala antihyperglykemiska medel. Metformin minskar glukosproduktionen i levern, minskar glukosabsorptionen i tarmen och förbättrar insulinkänsligheten genom att öka det perifera upptaget och användningen av glukos. Till skillnad från sulfonylurea orsakar metformin inte hypoglykemi varken hos patienter med typ 2-diabetes eller hos friska personer, utom under särskilda omständigheter (se avsnitt 4.5), och orsakar inte hyperinsulinemi. Vid metforminbehandling förblir insulinutsöndringen oförändrad medan nivåerna av fasteinsulin och det dagslånga insulinsvaret i plasma kan minska.

Farmakodynamisk effekt

Ertugliflozin

Glukosutsöndring i urin och urinvolyt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättring av glykemisk kontroll och minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är viktiga delar i behandlingen av typ 2-diabetes mellitus.

Glykemisk kontroll

Den glykemiska effekten och säkerheten för ertugliflozin i kombination med metformin har studerats i fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade jämförande kliniska multicenterstudier i fas 3 på 3 643 patienter med typ 2-diabetes. I de fyra studierna var andelen vita 66,2-80,3 %, 10,6-20,3 % var asiater, 1,9-10,3 % var svarta och 4,5-7,4 % var av annan etnicitet. Latinamerikaner utgjorde 15,6-34,5 % av populationen. Den genomsnittliga åldern hos patienterna i dessa fyra studier låg på 55,1-59,1 år (intervall 21 år till 86 år); 15,6-29,9 % av patienterna var ≥ 65 år och 0,6-3,8 % var ≥ 75 år.

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin

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

Tabell 2: Resultat vecka 26 från en placebokontrollerad studie av ertugliflozin använt i kombination med metformin*

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

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

[†] Minsta kvadratmedelvärden justerade för tid, tidigare antihyperglykemiska läkemedel, utgångsvärde för eGFR, randomiseringsstratum avseende menopausal status och tidsinteraktion per behandling.

[‡] p ≤ 0,001 jämfört med placebo.

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

Faktoriell studie med ertugliflozin och sitagliptin som tilläggsbehandling till metformin

Totalt 1 233 patienter med typ 2-diabetes deltog i en randomiserad, dubbelblind, 26-veckors, aktivt kontrollerad multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg jämfört med de enskilda komponenterna. Patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med metformin i monoterapi (≥ 1 500 mg/dag) randomiserades till en av fem aktiva behandlingsarmar: ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, sitagliptin 100 mg, eller sitagliptin 100 mg i kombination med 5 mg eller 15 mg ertugliflozin givet en gång dagligen som tillägg till fortsatt bakgrundsbehandling med metformin (se tabell 3).

Tabell 3: Resultat vecka 26 från en faktoriell studie med ertugliflozin och sitagliptin som tilläggsbehandling till metformin jämfört med enbart de enskilda komponenterna*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N=250	N=248	N=247	N=243	N=244
Utgångsvärde (medelvärde)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Skillnad mot Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Patienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Kroppsvikt (kg)	N=250	N=248	N=247	N=243	N=244
Utgångsvärde (medelvärde)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Skillnad mot sitagliptin (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

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

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

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

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

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin och sitagliptin

Totalt 463 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med metformin ($\geq 1\,500$ mg/dag) och sitagliptin 100 mg en gång dagligen deltog i en randomiserad, dubbelblind, 26 veckors, placebokontrollerad multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin. Patienterna randomiserades till ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo givet en gång dagligen som tillägg till fortsatt bakgrundsbehandling med metformin och sitagliptin (se tabell 4).

Tabell 4: Resultat vecka 26 från en studie av ertugliflozin som tillägg till kombinationsbehandling med metformin och sitagliptin*

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

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

[†] Minsta kvadratmedelvärden justerade för tid, tidigare antihyperglykemiska läkemedel, utgångsvärde för eGFR och tidsinteraktion per behandling.

[‡] p ≤ 0,001 jämfört med placebo.

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

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

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

Tabell 5: Resultat vecka 52 från en aktivt kontrollerad studie som jämförde ertugliflozin med glimepirid som tilläggsbehandling hos patienter som inte kontrollerades adekvat på metformin*

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

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

[†] Minsta kvadratmedelvärde justerat för tid, tidigare antihyperglykemiska läkemedel, utgångsvärde för

eGFR och tidsinteraktion per behandling.

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

§ $p < 0,001$ jämfört med glimepirid.

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till insulin (med eller utan metformin)

I en 18 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, glykemisk delstudie i VERTIS CV randomiserades totalt 1 065 patienter med typ 2-diabetes mellitus och etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med otillräcklig glykemisk kontroll (hemoglobin A1c [HbA1c] mellan 7 % och 10,5 %) med bakgrundsbehandling i form av insulin ≥ 20 enheter/dag (59 % av patienterna stod också på metformin ≥ 1 500 mg/dag) till ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gång dagligen (se tabell 6).

Tabell 6: Resultat vecka 18 från en studie av ertugliflozin som tillägg till insulin (med eller utan metformin) hos patienter med typ 2-diabetes mellitus*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Utgångsvärde (medelvärde)	8,4	8,4	8,4
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Patienter [N (%)] med HbA1c <7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Kroppsvikt (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Utgångsvärde (medelvärde)	93,8	92,1	93,3
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

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

† Minsta kvadratmedelvärden justerade för tid, insulinstratum, utgångsvärde för eGFR och tidsinteraktion per behandling.

‡ $p < 0,001$ jämfört med placebo.

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

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin och sulfonylurea

I en 18 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, glykemisk delstudie i VERTIS CV randomiserades totalt 330 patienter med typ 2-diabetes mellitus och etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c mellan 7 % och 10,5 %) med bakgrundsbehandling i form av metformin ≥ 1 500 mg/dag och en sulfonylurea till ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gång dagligen (se tabell 7).

Tabell 7: Resultat vecka 18 från en studie av ertugliflozin i kombination med metformin och en sulfonylurea hos patienter med typ 2-diabetes mellitus*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Utgångsvärde (medelvärde)	8,4	8,3	8,3
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Patienter [N (%)] med HbA1c <7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Kroppsvikt (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Utgångsvärde (medelvärde)	92,1	92,9	90,5
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

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

[†] Minsta kvadratmedelvärden justerade för tid, utgångsvärde för eGFR och tidsinteraktion per behandling.

[‡] p < 0,001 jämfört med placebo.

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

Fasteplasmaglukos

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

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

Effekt hos patienter med HbA1c ≥ 9 % vid studiestart

I studien av ertugliflozin i kombination med metformin på patienter med utgångsvärden för HbA1c på 7-10,5 % var de placebokorrigerade sänkningarna av HbA1c i subgruppen av patienterna i studien med ett utgångsvärde för HbA1c ≥ 9 % 1,31 % och 1,43 % med ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg.

I studien på patienter som inte kontrollerades adekvat med metformin och som hade ett utgångsvärde för HbA1c på 7,5-11 % gav kombinationen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg och sitagliptin sänkningar av HbA1c på 2,35 % respektive 2,66 % i subgruppen av patienter med ett utgångsvärde för HbA1c ≥ 10 % jämfört med 2,10 %, 1,30 % och 1,82 % för enbart ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive sitagliptin.

Blodtryck

Använt som tillägg till metformin resulterade ertugliflozin 5 mg och 15 mg i statistiskt signifikanta placebokorrigerade sänkningar i det systoliska blodtrycket (SBP) på 3,7 mmHg respektive 4,5 mmHg. Använt som tillägg till metformin och sitagliptin resulterade ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i statistiskt signifikanta placebokorrigerade sänkningar i SBP på 2,9 mmHg respektive 3,9 mmHg.

I en 52-veckors, aktivt kontrollerad studie vs glimepirid var sänkningarna i det systoliska blodtryckets (SBP) utgångsvärde 2,2 mmHg och 3,8 mmHg för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg, medan personer behandlade med glimepirid hade en ökning av SBP utgångsvärdet på 1,0 mmHg.

Subgruppsanalys

Hos patienter med typ 2-diabetes behandlade med ertugliflozin i kombination med metformin observerades kliniskt betydelsefulla sänkningar av HbA1c i subgrupper indelade efter ålder, kön, ras, etnicitet, geografisk region, utgångsvärdet för kroppsmasseindex (BMI), utgångsvärdet för HbA1c och duration av typ 2 diabetes mellitus.

Kardiovaskulära utfall

Effekten av ertugliflozin på kardiovaskulär risk hos vuxna patienter med typ 2-diabetes mellitus och etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom utvärderades i studien VERTIS CV, en multinationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, händelsedrivna multicenterstudie. Studien jämförde risken att drabbas av en allvarligare negativ hjärt-kärlhändelse (MACE) mellan ertugliflozin och placebo när dessa användes som tilläggsbehandling och användes samtidigt med standardbehandlingar för diabetes och aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom.

Totalt 8 246 patienter randomiserades (placebo N=2 747, ertugliflozin 5 mg N=2 752, ertugliflozin 15 mg N=2 747) och följdes under en mediantid av 3 år. Genomsnittlig ålder var 64 år och cirka 70 % var män.

Samtliga patienter i studien hade otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus vid studiestart (HbA1c högre än eller lika med 7 %). Genomsnittlig duration av typ 2-diabetes mellitus var 13 år, genomsnittlig HbA1c vid studiestart var 8,2 % och genomsnittlig eGFR var 76 ml/min/1,73 m². Vid studiestart behandlades patienterna med ett (32 %) eller flera (67 %) diabetesläkemedel, däribland metformin (76 %), insulin (47 %), sulfonylurea (41 %), dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare (11 %) och glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister (3 %).

Nästan alla patienter (99 %) hade etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom vid studiestart. Cirka 24 % av patienterna hade anamnes på hjärtsvikt. Primärt effektmått i VERTIS CV var tiden till första förekomst av MACE (hjärt-kärlöd, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke).

Ertugliflozin var inte sämre än placebo vad gäller MACE (se tabell 8). Resultaten för de enskilda doserna 5 mg och 15 mg överensstämde med resultaten för de sammanslagna dosgrupperna.

Hos patienter behandlade med ertugliflozin var frekvensen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt lägre än hos patienter behandlade med placebo (se tabell 8 och figur 1).

Tabell 8: Analys av MACE och dess komponenter samt sjukhusinläggning för hjärtsvikt från studien VERTIS CV*

Effektmått†	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		Riskkvot mot placebo (KI)‡
	N (%)	Händelsefrekvens (per 100 person-år)	N (%)	Händelsefrekvens (per 100 person-år)	
MACE (hjärt-kärlöd, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Icke-dödlig hjärtinfarkt	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Icke-dödlig stroke	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Hjärt-kärlöd	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt#	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Antal patienter, KI=konfidenstervall.

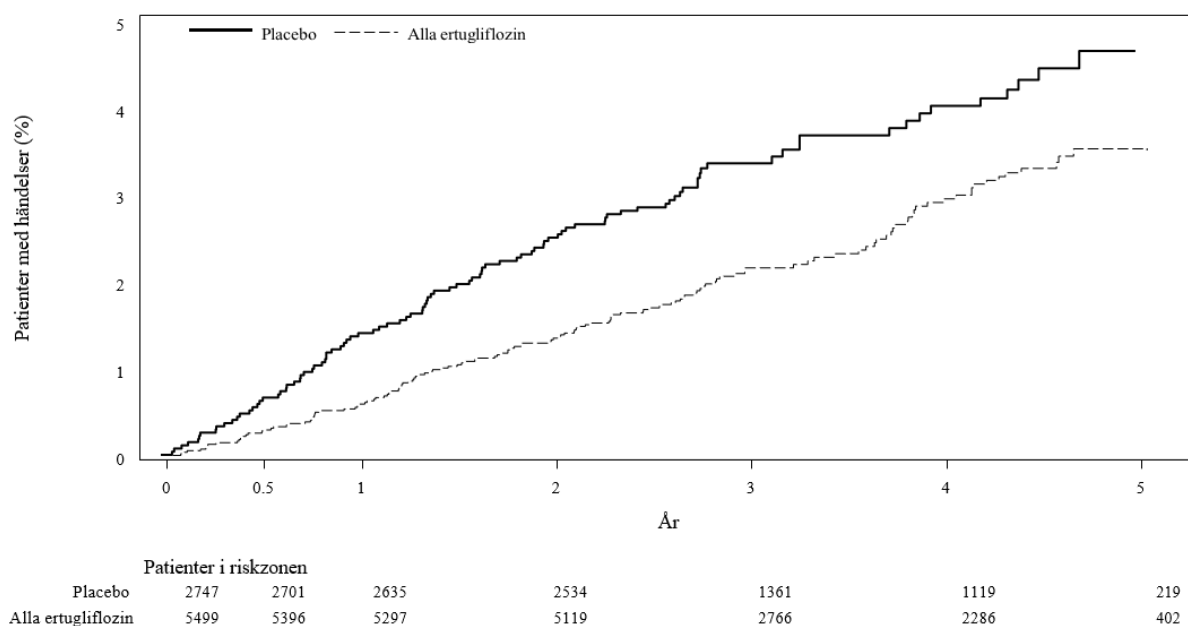
* Intent-to-treat analysset.

† MACE utvärderades hos patienter som tog minst en dos studieläkemedel och för patienter som avbröt behandlingen med studieläkemedel före studiens slut. Händelser som inträffade mer än 365 dagar efter den sista dosen studieläkemedel censurerades. Övriga effektmått utvärderades för alla randomiserade patienter och händelser som inträffade någon gång efter den första dosen studieläkemedel till den sista dagen för kontakt. Det totala antalet första händelser analyserades för varje effektmått.

‡ För MACE redovisas 95,6 % KI, för övriga effektmått redovisas 95 % KI.

#Ej utvärderat för statistisk signifikans eftersom det inte ingick i den förspecifierade sekventiella testproceduren.

Figur 1: Tid till första förekomst av sjukhusinläggning för hjärtsvikt



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Segluromet för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av typ 2-diabetes (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Segluromet

Segluromet har visats vara bioekvivalent med samtidig administrering av motsvarande doser av ertugliflozin och metformin i separata tabletter.

Ertugliflozin

Allmän introduktion

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

Absorption

Efter en peroral engångsdos på 5 mg och 15 mg ertugliflozin uppnås maximala plasmakoncentrationer (mediantid till maximal plasmakoncentration [T_{max}]) av ertugliflozin 1 timme efter dosering i fasta. C_{max} och AUC i plasma för ertugliflozin ökar dosproportionellt efter engångsdoser från 0,5 mg till 300 mg och efter upprepade doser från 1 mg till 100 mg. Den absoluta perorala biotillgängligheten för ertugliflozin efter administrering av en 15 mg-dos är ungefär 100 %.

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

Effekterna av en fettrik måltid på farmakokinetiken för ertugliflozin och metformin givet som Segluromettabletter är jämförbara med de som rapporteras för de separata tablettorna. Föda hade ingen betydelsefull effekt på AUC_{inf} för ertugliflozin eller metformin, men sänkte genomsnittligt C_{max} för ertugliflozin med cirka 41 % och C_{max} för metformin med cirka 29 % jämfört med dosering i fasta.

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk farmakologistudie i fas 1 på patienter med typ 2-diabetes och lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (fastställd med eGFR) var de genomsnittliga ökningarna av ertugliflozins AUC

efter en engångsdos på 15 mg ertugliflozin $\leq 1,7$ -faldiga jämfört med personer med normal njurfunktion. Dessa ökningar av AUC för ertugliflozin anses inte vara kliniskt relevanta. Det fanns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i $C_{\max}$ -värdena för ertugliflozin i grupperna med olika njurfunktion. Dygnsutsöndringen av glukos via urinen minskade med ökande grad av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4). Plasmaproteinbindningen av ertugliflozin påverkades inte hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Inga studier av ertugliflozin har utförts på pediatrika patienter.

Effekter av ålder, kroppsvikt, kön och etnicitet

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

Läkemedelsinteraktioner

Utvärdering av ertugliflozin in vitro

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

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

Metformin

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för en tablett med 500 mg metforminhydroklorid given i fasta är cirka 50-60 %. Studier med perorala engångsdoser av metforminhydrokloridtabletter på 500 mg till 1 500 mg och 850 mg till 2 550 mg tyder på att dosproportionalitet inte föreligger med ökande doser, vilket beror på minskad absorption snarare än förändrad eliminering. Vid vanliga kliniska doser och doseringsscheman för metforminhydrokloridtabletter uppnås steady state för plasmakoncentrationen inom 24-48 timmar och är vanligen mindre än 1 µg/ml. Under kontrollerade kliniska studier av metformin översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin 5 µg/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin, vilket framgår av att $C_{\max}$ minskar med cirka 40 %, att AUC minskar med 25 % och $T_{\max}$ förlängs med 35 minuter när en engångsdos på 850 mg metformin administreras tillsammans med föda, jämfört med när samma tablettstyrka ges i fasta. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

Distribution

Den synbara distributionsvolymen (V/F) för metformin efter en peroral engångsdos av metforminhydrokloridtabletter 850 mg var i genomsnitt 654 ± 358 L. Plasmaproteinbindningen av metformin är försumbar. Metformin tränger in i erythrocyter.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människan.

Eliminering

Renalt clearance är cirka 3,5 gånger högre än kreatininclearance, vilket tyder på att tubulär sekretion är den huvudsakliga eliminationsvägen. Efter en peroral dos elimineras cirka 90 % av det absorberade metforminet via njurarna inom de första 24 timmarna, med en halveringstid i eliminationsfasen i plasma på cirka 6,2 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är halveringstiden för metformin i plasma och blod förlängd och renalt clearance sjunker i proportion till sänkningen av eGFR (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska studier av metformin har utförts på patienter med leverinsufficiens.

Effekter av ålder, kroppsvikt, kön och etnicitet

Begränsade data från kontrollerade farmakokinetiska studier av metformin hos friska äldre personer tyder på att totalt plasmaclearance av metformin är lägre, att halveringstiden är längre och att $C_{\max}$ är högre än hos friska unga personer. Baserat på dessa data förefaller det som att den förändring av metformins farmakokinetik som sker med stigande ålder främst beror på förändrad njurfunktion.

Vid analys efter kön fanns det inga signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar för metformin mellan friska personer och patienter med typ 2-diabetes. Likaledes var metformins antihyperglykemiska effekt jämförbar hos män och hos kvinnor i kontrollerade kliniska studier på patienter med typ 2-diabetes.

Inga studier av metformins farmakokinetik efter etnicitet har utförts. I kontrollerade kliniska studier av metformin på patienter med typ 2-diabetes var den antihyperglykemiska effekten jämförbar hos vita (n=249), svarta (n=51) och latinamerikaner (n=24).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Allmäntoxicitet

Ertugliflozin

Studier av allmäntoxicitet med repeterade perorala doser utfördes på mus, råtta och hund i upp till 13, 26 respektive 39 veckor. Tecken på toxicitet som ansågs vara negativ observerades generellt vid exponeringar som var större än eller motsvarade 77 gånger den obundna exponeringen (AUC) hos människa vid den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på 15 mg/dag. Merparten av toxiciteten överensstämde med farmakologi relaterad till uringlukosförlust och inkluderade viktnedgång och minskat kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, dehydrering, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar som återspeglar ökad proteinmetabolism, glukoneogenes och rubbad

elektrolytbalans, samt urinförändringar såsom polyuri, glukosuri och kalciuri. Mikroskopiska förändringar relaterade till glukosuri och/eller kalciuri som endast observerades hos gnagare inkluderade dilatation av njurtubuli, hypertrofi av zona glomerulosa i binjurarna (råtta) och ökat trabekulärt ben (råtta). Bortsett från emesis, påvisades ingen skadlig toxicitet hos hund vid 379 gånger den obundna exponeringen (AUC) hos människa vid MRHD på 15 mg/dag.

Karcinogenes

Ertugliflozin

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

Metformin

Långvariga karcinogenicitetsstudier har utförts på råtta (doseringsduration på 104 veckor) och mus (doseringsduration på 91 veckor) vid doser till och med 900 mg/kg/dag respektive 1 500 mg/kg/dag. Båda dessa doser är cirka fyra gånger högre än den högsta rekommenderade dagliga dosen på 2 000 mg till människa baserat på kroppsytan. Inga tecken på att metformin är karcinogent påvisades hos varken han- eller honmöss. Inte heller observerades någon tumorigen potential hos metformin i hanråtta. Emellertid observerades en ökad incidens av benigna stromala polyper i livmodern hos honrättor behandlade med 900 mg/kg/dag.

Mutagenes

Ertugliflozin

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

Metformin

Det fanns inga tecken på en mutagen potential hos metformin i följande *in vitro*-tester: Ames test (*S. typhimurium*), genmutationstest (muslymfomceller) eller kromosomavvikelsestest (humana lymfocyter). Resultaten i musmikrokärntestet *in vivo* var också negativt.

Reproduktionstoxikologi

Ertugliflozin

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

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

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

Metformin

Fertiliteten hos han- och honrättor påverkades inte av metformin givet i så höga doser som 600 mg/kg/dag, vilket är cirka tre gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen till människa baserat på kroppsytan. Metformin hade ingen negativ effekt på utvecklingen när det gavs till råtta och kanin i doser på upp till 600 mg/kg/dag. Detta motsvarar en exponering på cirka 2 och 6 gånger exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 2 000 mg till människa baserat på kroppsytan för råtta respektive kanin. Bestämningen av koncentrationer i foster visade en partiell placentabariär mot metformin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Povidon K29-32 (E1201)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Krospovidon (E1202)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter och Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Karnaubavax (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter och Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Karnaubavax (E903)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/PVC/PA/Alu-blister.

Förpackningar med 14, 28, 56, 60, 168, 180 och 196 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.

Förpackningar med 30x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 mars 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 09 november 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

49 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1265/029

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER TILL SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

segluomet 2,5 mg/1000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

49 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1265/030

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

segluomet 2,5 mg/1000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER TILL SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

49 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1265/031

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER TILL SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

segluomet 7,5 mg/1000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyrogulutaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

49 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1265/032

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER TILL SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/metforminhydroklorid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Segluromet är och vad det används för

Vad Segluromet är

Segluromet innehåller två aktiva substanser, ertugliflozin och metformin. Båda tillhör en grupp av läkemedel som kallas "oral diabetesläkemedel". De tas genom munnen för att behandla diabetes.

- Ertugliflozin tillhör en grupp av läkemedel som kallas natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare.
- Metformin tillhör en grupp av läkemedel som kallas biguanider.

Vad Segluromet används för

- Segluromet sänker blodsockernivån hos vuxna patienter (18 år och äldre) med typ 2-diabetes.
- Det kan också bidra till att förebygga hjärtsvikt hos patienter med typ 2-diabetes.
- Segluromet kan användas i stället för att ta både ertugliflozin och metformin som separata tabletter.
- Segluromet kan användas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som sänker blodsockret.
- Du måste fortsätta att följa ditt kost- och motionsprogram medan du tar Segluromet.

Hur Segluromet verkar

- Ertugliflozin verkar genom att blockera SGLT2-proteinet i njurarna. Det leder till att blodsocker avlägsnas via urinen.
- Metformin verkar genom att minska produktionen av socker (glukos) i levern.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är en sjukdom som innebär att din kropp inte producerar tillräckligt med insulin, eller att det insulin som din kropp producerar inte fungerar lika bra som det borde. Detta leder till höga nivåer av socker i ditt blod. När detta sker kan det leda till allvarliga medicinska problem, som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation.

2. Vad du behöver veta innan du tar Segluromet

Ta inte Segluromet

- om du är allergisk mot ertugliflozin eller metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion eller behöver dialysbehandling.
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodglukos), illamående, kräkning, diarré, snabb viktnedgång, laktatacidos (se ”Risk för laktatacidos” nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd vid vilket ämnen kallade ”ketonkroppar” ansamlas i blodet och som kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen inkluderar magont, snabb och djup andning, sömnlöshet eller att din andedräkt får en ovanlig fruktig lukt.
- om du har en svår infektion eller är uttorkad.
- om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller har allvarliga cirkulationsproblem, som ”chock” eller andningssvårigheter.
- om du har leverbesvär.
- om du dricker stora mängder alkohol, antingen regelbundet eller då och då (se avsnitt ”Segluromet med alkohol”).

Ta inte Segluromet om något av det ovanstående gäller för dig. Tala med läkare innan du tar Segluromet om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Risk för laktatacidos

Segluromet kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och medicinska tillstånd där någon kroppsdel har minskad syretillförsel (såsom akut svår hjärtsjukdom).

Om något av det ovanstående gäller dig, tala med läkare för närmare anvisningar.

Tala omedelbart med läkaren för att få ytterligare anvisningar om:

- du har en genetiskt nedärvd sjukdom som påverkar mitokondrierna (cellernas energiproducerande komponenter) såsom MELAS-syndrom (mitokondriell encefalopati, myopati, laktatacidos och strokeliknande episoder) eller MIDD (maternellt nedärvd diabetes och dövhet).
- du får något av följande symtom efter att du har påbörjat behandling med metformin: krampanfall, nedsatta kognitiva förmågor, problem med kroppsrörelser, symtom som tyder på nervskada (t.ex. smärta eller domningar), migrän och dövhet.

Sluta ta Segluromet under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning (betydande förlust av kroppsvätskor) såsom kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta Segluromet och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtom på laktatacidos inkluderar:

- kräkning
- magont (buksmärta)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra med svår trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.
- Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

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

- har njurproblem. Din läkare kan ta blodprover för att se hur bra dina njurar fungerar.

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

Det är viktigt att du kollar dina fötter regelbundet och att du håller dig till alla andra råd om fotvård som du får av hälso- och sjukvårdspersonal.

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

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

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

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta att ta Segluromet under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta att ta Segluromet och när du ska börja ta det igen.

Under behandlingen med Segluromet kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

Uringlukos

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

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Segluromet

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

Du kan behöva göra tätare blodsocker- och njurfunktionstester eller så kan läkaren behöva justera dosen av Segluromet. Tala särskilt om för läkaren:

- om du tar läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika).
- om du tar andra läkemedel som minskar sockret i ditt blod, såsom insulin eller läkemedel som ökar frisättningen av insulin från bukspottkörteln.
- om du tar läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID och COX-2-hämmare, såsom ibuprofen och celecoxib).

- om du tar vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister).
- om du tar kortikosteroider (används för att behandla en mängd olika tillstånd såsom allvarlig inflammation i huden eller vid astma).
- om du tar beta-2-agonister såsom salbutamol eller terbutalin (används för att behandla astma).
- om du tar läkemedel som kan förändra mängden metformin i ditt blod, särskilt om du har nedsatt njurfunktion (verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, crizotinib eller olaparib).

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

Om du behöver få en injektion i blodet av ett kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med en röntgenundersökning eller bilddiagnostisk undersökning, måste du sluta att ta Segluromet före eller vid injektionstillfället. Läkaren avgör när du måste sluta att ta Segluromet och när du ska börja din behandling igen.

Segluromet med alkohol

Undvik högt alkoholintag medan du tar Segluromet eftersom detta kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Graviditet och amning

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Segluromet innehåller natrium

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

3. Hur du tar Segluromet

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

Hur mycket du ska ta

- Den rekommenderade dosen av Segluromet är en tablett två gånger dagligen.
- Dosen Segluromet som du tar beror på ditt tillstånd och på hur mycket ertugliflozin och metformin som behövs för att reglera ditt blodsocker
- Läkaren kommer att förskriva rätt dos till dig. Ändra inte din dos såvida inte läkaren har sagt till dig att göra det.

Hur du tar detta läkemedel

- Svälj tabletten; om du har svårigheter att svälja kan tabletten delas eller krossas.
- Ta en tablett två gånger dagligen. Försök att ta den vid samma tid varje dag. Då blir det lättare att komma ihåg att ta den.
- Det är bäst att ta tabletten i samband med en måltid. Detta minskar risken för magbesvär.
- Du måste fortsätta att följa ditt kost- och motionsprogram medan du tar Segluromet.

Om du har tagit för stor mängd av Segluromet

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

Om du har glömt att ta Segluromet

Vad du ska göra om du har glömt att ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar till din nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mer till din nästa dos ska du ta din dos med Segluromet så snart du kommer på det. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Om det är mindre än 12 timmar till din nästa dos ska du hoppa över den bortglömda dosen. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Segluromet

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Laktatacidos (mycket sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Segluromet kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer, måste du sluta ta Segluromet och omedelbart kontakta läkare eller närmaste sjukhus, eftersom laktatacidos kan leda till koma.

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

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

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

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

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

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

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

Kontakta läkare snarast om du märker någon av följande biverkningar:

Urinvägsinfektion (mycket vanlig, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Symtom på urinvägsinfektion är:

- sveda vid urinering
- grumlig urin
- smärta i bäckenet eller mitt på ryggen (om njurarna är påverkade).

Du ska omedelbart tala med läkare om du får feber eller ser blod i urinen, även om detta är mindre vanligt.

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

Symtom på uttorkning är:

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

Risken att bli uttorkad ökar om du:

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

Lågt blodsocker (hypoglykemi; vanlig)

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

Tecken och symtom på lågt blodsocker kan vara:

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

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

Andra förekommande biverkningar:

Mycket vanliga

- vaginal svampinfektion (torsk)
- illamående
- kräkning
- diarré
- magsmärta
- aptitförlust

Vanliga

- svampinfektion i penis

- förändringar i urinering, inklusive brådskanie behov att urinera oftare, med större urinvolym eller under natten
- törst
- vaginal klåda
- smakförändring
- blodprover kan visa förändringar i mängden urea i blodet
- blodprover kan visa förändringar i mängden totalt och ”farligt” kolesterol (kallad LDL, en typ av fett i blodet)
- blodprover kan visa förändringar i mängden röda blodkroppar i ditt blod (kallad hemoglobin)
- minskade eller låga vitamin B₁₂-nivåer i blodet (symtom kan inkludera extrem trötthet (fatigue), öm och röd tunga (glossit), stickande känselförnimmelser (parestesi) eller blek eller gul hud). Din läkare kan beställa tester för att ta reda på orsaken till dina symtom eftersom vissa av dessa också kan orsakas av diabetes eller på grund av andra orelaterade hälsoproblem.

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

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

Mycket sällsynta

- avvikelser i levervärden
- hepatit (en leversjukdom)
- nässelfeber
- hudrodnad
- klåda

Ingen känd frekvens

- utslag

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Segluromet ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är ertugliflozin och metformin.
 - o Varje Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerad tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglytaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

- Varje Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerad tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra motsvarande 2,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.
- Varje Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerad tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.
- Varje Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerad tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra motsvarande 7,5 mg ertugliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: povidon (K29-32) (E1201), mikrokristallin cellulosa (E460), krospovidon (E1202), natriumlaurylsulfat (E487), magnesiumstearat (E470b).
 - Filmdragering: Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletter och Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletter: hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), karnaubavax (E903). Segluromet 2,5 mg/1 000 mg tabletter och Segluromet 7,5 mg/1 000 mg tabletter: hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), karnaubavax (E903).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är beige, 18 x 10 mm, ovala, filmdragerade tabletter präglade med "2.5/850" på ena sidan och släta på andra sidan.
- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är rosa, 19,1 x 10,6 mm, ovala, filmdragerade tabletter präglade med "2.5/1000" på ena sidan och släta på andra sidan.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är mörkbruna, 18 x 10 mm, ovala, filmdragerade tabletter präglade med "7.5/850" på ena sidan och släta på andra sidan.
- Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är röda, 19,1 x 10,6 mm, ovala, filmdragerade tabletter präglade med "7.5/1000" på ena sidan och släta på andra sidan.

Segluromet finns i blister av Alu/PVC/PA/Alu. Förpackningsstorlekarna är 14, 28, 56, 60, 168, 180 och 196 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister och 30x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. +370 5 2780 247
 dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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