BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglujan 5 mg/100 mg filmdragerade tabletter
Steglujan 15 mg/100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Steglujan 5 mg/100 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra, motsvarande 5 mg ertugliflozin, och sitagliptinfosfatmonohydrat, motsvarande 100 mg sitagliptin.

Steglujan 15 mg/100 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra, motsvarande 15 mg ertugliflozin, och sitagliptinfosfatmonohydrat, motsvarande 100 mg sitagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Steglujan 5 mg/100 mg filmdragerade tabletter

Beige, 12 x 7,4 mm, mandelformade, filmdragerade tabletter präglade med ”554” på ena sidan och släta på andra sidan.

Steglujan 15 mg/100 mg filmdragerade tabletter

Bruna, 12 x 7,4 mm, mandelformade, filmdragerade tabletter präglade med ”555” på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Steglujan är avsett för vuxna från 18 års ålder med typ 2-diabetes mellitus som ett tillägg till kost och motion:

- för att förbättra glykemisk kontroll när metformin och/eller sulfonylurea (SU) och en av komponenterna i Steglujan inte ger adekvat glykemisk kontroll
- hos patienter som redan behandlas med kombinationen ertugliflozin och sitagliptin som separata tabletter

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad startdos är 5 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin en gång dagligen. Hos patienter som tolererar startdosen kan dosen ökas till 15 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin en gång dagligen om ytterligare glykemisk kontroll behövs.

För patienter som behandlas med ertugliflozin och som sätts över till Steglujan kan samma dos av ertugliflozin användas.

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

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

Missad dos

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

Särskilda populationer

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

Initiering av behandling med detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med en estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) som understiger 45 ml/min/1,73 m^2 eller ett kreatininclearence (CrCl) som understiger 45 ml/min (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med en eGFR $\geq$ 45 till < 60 ml/min/1,73 m^2 ska Steglujan initieras med 5 mg/100 mg och vid behov titreras upp till 15 mg/100 mg för glykemisk kontroll.

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).

Steglujan ska sättas ut när eGFR konstant understiger 45 ml/min/1,73 m^2 eller när CrCl konstant understiger 45 ml/min.

Den fasta doskombinationen av ertugliflozin och sitagliptin ska inte användas av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, terminal njursvikt (ESRD, end-stage renal disease) eller som står på dialysbehandling, eftersom det inte finns några kliniska data som stöder effektivitet hos dessa patienter.

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

Äldre
Ingen dosjustering av Steglujan rekommenderas baserat på ålder. Nedsatt njurfunktion är vanligare bland äldre patienter. Njurfunktionen ska bedömmas mer frekvent hos äldre patienter, eftersom avvikelser i njurfunktionen kan uppstå efter insättning av ertugliflozin och det är känt att sitagliptin i

hög grad utsöndras via njurarna. Hänsyn ska tas till njurfunktionen och risken för volymförlust (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

Administreringssätt

Steglujan ska tas peroralt en gång dagligen på morgonen, med eller utan mat. 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.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Akut pankreatit

Användning av dipeptidylpeptidas 4-(DPP-4)-hämmare har förknippats med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienten bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Resolution av pankreatit har observerats efter utsättande av sitagliptin (med eller utan understödjande behandling), men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller dödsfall har rapporterats. Om man misstänker pankreatit ska behandling med Steglujan och andra potentiellt misstänkta läkemedel sättas ut. Om akut pankreatit bekräftas bör Steglujan inte återinsättas. Försiktighet bör iakttas hos patienter med anamnes på pankreatit.

Hypotoni/volymförlust

Ertugliflozin orsakar osmotisk diures, som kan leda till minskad intravaskulär volym. Därför kan symtomatisk hypotoni förekomma efter påbörjad behandling med Steglujan (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR som understiger 60 ml/min/1,73 m^2 eller CrCl under 60 ml/min), äldre patienter (≥ 65 år), patienter som står på diuretika eller patienter som står på blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen. Innan behandling med Steglujan 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 Steglujan. Tillfälligt avbrott av behandlingen med Steglujan bör övervägas till dess att vätskeförlusten har korrigerats.

Diabetesketoacidos

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, buksmärtor, överdriven törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnighet. Patienten ska utvärderas för ketoacidos omedelbart om dessa symtom uppträder, oavsett blodglukosnivå.

Hos patienter där DKA misstänkts eller är diagnosticerat ska behandlingen med Steglujan 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 Steglujan kan återupptas när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan behandlingen med Steglujan påbörjas ska faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidos 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 Steglujan för patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts och Steglujan 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 hjärt-kärlsjukdom, 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 på 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.

Nedsatt njurfunktion

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

Behandling med Steglujan ska inte påbörjas hos patienter med eGFR under 45 ml/min/1,73 m^2 eller CrCl under 45 ml/min. På grund av minskad effekt ska Steglujan sättas ut när eGFR konstant understiger 45 ml/min/1,73 m^2 eller när CrCl konstant understiger 45 ml/min.

Kontroll av njurfunktionen rekommenderas enligt följande:
- Innan behandling med Steglujan påbörjas och regelbundet under behandling (se avsnitt 4.2).
- Oftare hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m^2 eller CrCl under 60 ml/min.

Hypoglykemi vid samtidig användning av insulin och insulinsekretagoger

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

Genitala svampinfektioner

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

Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos via urin kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektioner (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 akutingrepp 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 Steglujan sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännandet för försäljning har allvarliga överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som behandlats med sitagliptin (se avsnitt 4.8). Dessa reaktioner inkluderar anafylaxi, angioödem och exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnsons syndrom. Dessa reaktioner debuterade inom de 3 första månaderna efter påbörjad behandling, varav vissa fall efter den första dosen. Om en överkänslighetsreaktion misstänks, ska behandlingen med Steglujan avslutas. Andra potentiella orsaker till händelsen bör fastställas och alternativ diabetesbehandling inledas.

Bullös pemfigoid

Det har rapporterats om bullös pemfigoid hos patienter som tar DPP-4-hämmare, inklusive sitagliptin, efter läkemedlets godkännande för försäljning. Om det finns misstanke om bullös pemfigoid ska behandling med Steglujan avbrytas.

Äldre patienter

Äldre patienter kan löpa ökad risk för volymförlust och nedsatt njurfunktion. Patienter som var 65 år eller äldre och som behandlades med ertugliflozin hade en högre incidens av biverkningar relaterade till volymförlust än 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).

Hjärtsvikt

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

Laboratorieanalyser av urin

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

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

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

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

Inga studier av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner med Steglujan har utförts. Sådana studier har däremot utförts med ertugliflozin och sitagliptin, de enskilda aktiva substanserna i Steglujan.

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 Steglujan kan därför insulin- eller insulinsekretagogdosen behöva sänkas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedelseffekter på ertugliflozins farmakokinetik
Metabolism via UGT1A9 och UGT2B7 är den primära clearancemekanismen för ertugliflozin.

Interaktionsstudier utförda på friska frivilliga, 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 maximala plasmakoncentrationen (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 hade 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 ökningar anses inte vara kliniskt betydelsefulla.

Sitagliptin

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels effekter på sitagliptin
Sitagliptin elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen och metaboliseras i liten utsträckning. *In vitro*-studier indikerade att det enzym som huvudsakligen svarar för sitagliptins begränsade metabolism är CYP3A4, med hjälp av CYP2C8.

Metabolism kan ha en mer väsentlig roll för elimineringen av sitagliptin vid kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt (ESRD). Av denna anledning är det möjligt att potenta CYP3A4-hämmare (som ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycin) kan påverka farmakokinetiken för sitagliptin hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller ESRD. Interaktionsstudier utförda på patienter med typ 2-diabetes eller friska frivilliga tyder på att metformin och ciklosporin inte hade någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för sitagliptin.

Sitagliptins effekter på andra läkemedel
I läkemedelsintrationsstudier hade sitagliptin inte någon klinisk betydelsefull effekt på farmakokinetiken på följande: metformin, rosiglitazon, glyburid, simvastatin, warfarin och perorala antikonceptionsmedel.

Digoxin:
Sitagliptin hade en liten effekt på plasmakoncentrationerna av digoxin. Efter administrering av 0,25 mg digoxin tillsammans med 100 mg sitagliptin dagligen under 10 dagar, ökade AUC i plasma för digoxin med i genomsnitt 11 % och C_{max} i plasma med i genomsnitt 18 %. Ingen dosjustering rekommenderas för digoxin. Patienter med risk för digoxin-toxicitet bör dock monitoreras noga när sitagliptin och digoxin ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Det finns ingen information om förekomsten av Steglujan eller dess enskilda komponenter i bröstmjölk, effekter på ammade spädbarn eller effekter på mjölkproduktionen. Inga studier av de kombinerade komponenterna i Steglujan har utförts på lakterande djur. Ertugliflozin och sitagliptin förekommer i mjölken från lakterande 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. Steglujan ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Steglujan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska emellertid hänsyn tas till att yrsel och somnolens har rapporterats för sitagliptin. Patienterna ska dessutom informeras om risken för hypoglykemi när Steglujan 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 sitagliptin

Säkerheten vid samtidig administrering av ertugliflozin och sitagliptin har utvärderats hos 990 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlades i 26 veckor i tre studier: en faktoriell studie av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg en gång dagligen jämfört med de enskilda komponenterna, en placebokontrollerad studie av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg som tilläggsbehandling till sitagliptin 100 mg och metformin en gång dagligen, samt en placebokontrollerad studie av initial behandling med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg en gång dagligen i kombination med sitagliptin 100 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1). Incidensen och typen av biverkningar i dessa tre studier motsvarade de biverkningar som ses med individuella monoterapier med ertugliflozin och sitagliptin 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.

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

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

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

Sitagliptin

Allvarliga biverkningar inkluderande pankreatit och överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Hypoglykemi har rapporterats i kombination med sulfonylurea (4,7 %-13,8 %) och insulin (9,6 %) (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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 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)*[,a]
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni[2]
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska svar*[,a,2]
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi*[,†,1,2]
Sällsynta	DKA*[,†,1]
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk[2]
Mindre vanliga	Yrsel[2]
Blodkärl	
Vanliga	Volymförlust*[,†,1]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom[a,2]

Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Förstoppning[2]
Ingen känd frekvens	Fatal och icke-fatal hemorragisk och nekrotiserande pankreatit*[,a,2]
Ingen känd frekvens	Akut pankreatit[a,*,b,2]
Ingen känd frekvens	Kräkningar[a,2]
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Klåda[a,2]
Ingen känd frekvens	Exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnsons syndrom[a,*,2]
Ingen känd frekvens	Angioödem[a,*,2]
Ingen känd frekvens	Bullösa pemfigoid[a,*,2]
Ingen känd frekvens	Kutan vaskulit[a,*,2]
Ingen känd frekvens	Utslag[a,*,1,2]
Ingen känd frekvens	Nässelutslag[a,*,2]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Artropati[a,2]
Ingen känd frekvens	Ryggsmärta[a,2]
Ingen känd frekvens	Artralgi[a,2]
Ingen känd frekvens	Myalgi[a,2]
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Ökad urinering[‡,1]
Mindre vanliga	Dysuri[1], förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet[†,1]
Ingen känd frekvens	Akut njursvikt[a,2]
Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion[a,2]
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Vulvovaginal pruritus[1]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Törst[§,1]
Undersökningar	
Vanliga	Förändrade serumlipider[¶,1], förhöjt hemoglobin[**,1], förhöjd blodurea (BUN)[¶¶,1]

[1] Biverkning med ertugliflozin.
[2] Biverkning med sitagliptin.
* Se avsnitt 4.4.
† Se nedanstående delavsnitt för mer information.
‡ Inkluderar: pollakiuri, miktionsträngningar, polyuri, ökad urinproduktion och nokturi.
§ Inkluderar: törst och polydipsi.
¶ Genomsnittliga procentuella förändringar från utgångsvärdet för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg var för lipoproteinkolesterol med låg densitet (LDL-C) 5,8 % och 8,4 % jämfört med placebo 3,2 %, för totalkolesterol 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 för ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg var för triglycerider -3,9 % och -1,7 % jämfört med placebo 4,5 %.
** Andelen personer som hade minst 1 ökning i hemoglobin > 2,0 g/dl var högre i ertugliflozin 5 mg och 15 mg grupperna (4,7 % respektive 4,1 %) jämfört med placebogruppen (0,6 %).
¶¶ Andelen personer som uppvisade ökning av blodurea (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 %).

[a] Biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet för försäljning.
[b] Se *Kardiovaskulär utfallsstudie med sitagliptin (TECOS)* nedan.

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 m^2, 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 m^2 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 m^2 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 placebogruppen. När ertugliflozin används som tillägg till metformin var incidensen av hypoglykemiska händelser 7,2 % i gruppen som fick ertugliflozin 5 mg, 7,8 % i gruppen som fick ertugliflozin 15 mg samt 4,3 % i placebogruppen.

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

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).

Diabetesketoacidos
I VERTIS CV identifierades ketoacidos 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 ketoacidos 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 ökningar 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 m^2 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 m^2 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.

<u>*Sitagliptin*</u>

Utöver de biverkningar som nämns i tabellen ovan innefattade övre luftvägsinfektion och nasofaryngit biverkningar som rapporterades oavsett ett orsakssamband med läkemedelsbehandling, och förekom hos minst 5 % och oftare hos patienter som behandlades med sitagliptin. Ytterligare biverkningar som har rapporterats, oavsett ett orsakssamband med läkemedelsbehandling och som förekom mer frekvent hos patienter som behandlades med sitagliptin (som inte nådde 5 %, men som förekom med en incidens på > 0,5 % högre med sitagliptin än den i kontrollgruppen) innefattade artros och smärta i extremitet.

Vissa biverkningar observerades oftare i studier med kombinationsbehandling med sitagliptin och andra antidiabetesläkemedel än i studier med sitagliptin som monoterapi. Dessa innefattade hypoglykemi (rapporterad frekvens: mycket vanliga, med kombinationen sulfonylurea och metformin), influensa (vanliga, med insulin (med eller utan metformin)), illamående och kräkningar (vanliga, med metformin), flatulens (vanliga, med metformin eller pioglitazon), förstoppning (vanliga, med kombinationen sulfonylurea och metformin), perifert ödem (vanliga, med pioglitazon eller kombinationen pioglitazon och metformin), sömnighet och diarré (mindre vanliga, med metformin) och muntorrhet (mindre vanliga, med insulin (med eller utan metformin)).

TECOS (studie som utvärderat kardiovaskulära utfall med sitagliptin)
Den kardiovaskulära säkerhetsstudien ”Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin” (TECOS) inkluderade 7 332 patienter behandlade med sitagliptin 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥ 30 och < 50 ml/min/1,73 m^2) samt 7 339 patienter behandlade med placebo i intention- to-treat-populationen. Båda behandlingarna var tillagda till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåerför hemoglobin A1c (HbA1c) och kardiovaskulära riskfaktorer. Den totala incidensen av allvarliga biverkningar hos patienter som fick sitagliptin var densamma som för patienter som fick placebo.

Bland de patienter som använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart i intention-to-treat-populationen, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,7 % hos patienter behandlade med sitagliptin och 2,5 % hos patienter som fått placebo. Bland patienter som inte använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 1 % hos patienter behandlade med sitagliptin och 0,7 % hos patienter som fått placebo. Incidensen av pankreatit (verifierade av studiekommittén) var 0,3 % hos patienter behandlade med sitagliptin och 0,2 % hos patienter som fått placebo.

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 Steglujan ska sedvanliga understödjande åtgärder vidtas (t.ex. avlägsnande av ej absorberat material från magtarmkanalen, klinisk monitorering, inklusive ett elektrokardiogram, 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 via hemodialys har inte studerats.

Sitagliptin

I kontrollerade kliniska studier med friska personer administrerades engångsdoser om 800 mg sitagliptin. Minimala ökningar av QTc, vilka inte ansågs kliniskt betydelsefulla, observerades i en studie med 800 mg sitagliptin. Det finns ingen erfarenhet av högre doser än 800 mg i kliniska studier. I fas I-studier med upprepade doser, observerades inga kliniska dosrelaterade biverkningar med sitagliptin med doser upp till 600 mg per dag under perioder om upp till 10 dagar respektive 400 mg per dag under perioder om upp till 28 dagar.

Sitagliptin är i mindre utsträckning dialyserbart. I kliniska studier avlägsnades ca 13,5 % av given dos under 3-4 timmars hemodialys. Om det är kliniskt lämpligt, kan längre hemodialys övervägas. Det är inte känt om sitagliptin kan dialyseras genom peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD24.

Verkningsmekanism

Steglujan kombinerar två antihyperglykemiska substanser med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes: ertugliflozin, en SGLT2-hämmare, och sitagliptinfosfat, en DPP-4-hämmare.

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.

Sitagliptin

Sitagliptin tillhör den klass perorala antihyperglykemiska substanser som kallas DPP-4-hämmare. Den förbättring av glykemisk kontroll som observerats med sitagliptin torde medieras av ökade nivåer av aktiva inkretinhormoner. Inkretiner, såsom glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP), frigörs från tarmen under hela dygnet och nivåerna ökar som svar på måltid. Inkretinerna utgör delar av ett endogent system som deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. När blodglukosnivåerna är normala eller förhöjda, ökar GLP-1 och GIP insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i bukspottkörteln via intracellulära signalsystem som involverar cykliskt adenosinmonofosfat (AMP). Behandling med GLP-1 eller DPP-4-hämmare visade i djurmodeller med typ 2-diabetes förbättring av betacellernas förmåga att svara på glukos och att stimulera syntes och frisättning av insulin. Vid högre insulinnivåer ökar upptaget av glukos i vävnad. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln. Sänkta glukagonkoncentrationer tillsammans med högre insulinnivåer leder till minskad glukosproduktion i levern, vilket resulterar i minskade blodglukosnivåer. Effekten av GLP-1 och GIP är glukosberoende dvs GLP-1 stimulerar inte insulinfrisättning och hämmar inte glukagonutsöndring när blodglukoskoncentrationen är låg. Både GLP-1 och GIP ökar stimulering av insulinfrisättning när glukosnivåerna stiger över det normala. Det normala glukagonsvaret på hypoglykemi försämras inte av GLP-1. Aktiviteten av GLP-1 och GIP begränsas av enzymet DPP-4, vilket snabbt hydrolyserar inkretiner till inaktiva substanser. Sitagliptin förhindrar att inkretiner hydrolyseras av enzymet DPP-4 och ökar därigenom plasmakoncentrationen av de aktiva formerna av GLP-1 och GIP. Genom att höja nivåerna av aktiva inkretiner ger sitagliptin en glukosberoende ökning av insulinfrisättning och minskning av glukagonnivåerna. Hos patienter med typ 2-diabetes med hyperglykemi, leder dessa förändringar av insulin- och glukagonnivåer till lägre HbA1c samt lägre fasteglukos och postprandiell glukoskoncentration. Den glukosberoende mekanismen för sitagliptin skiljer sig från mekanismen för sulfonylurea, vilken ökar insulinfrisättning även då glukosnivåerna är låga och kan leda till hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes och hos friska patienter. Sitagliptin är en potent och mycket selektiv hämmare av DPP-4 och hämmar inte de närbesläktade enzymerna DPP-8 eller DPP-9 vid terapeutiska koncentrationer.

I en 2-dagars studie med friska personer ökade sitagliptin i monoterapi koncentrationen av aktivt GLP-1 medan metformin i monoterapi ökade koncentrationen av aktivt GLP-1 och totalkoncentrationen av GLP-1 i likvärdig utsträckning. Samtidig behandling med sitagliptin och metformin gav en additiv effekt på koncentrationen av aktivt GLP-1. Sitagliptin, men inte metformin, ökade koncentrationen av aktivt GIP.

Farmakodynamisk effekt

Ertugliflozin

Glukosutsöndring i urin och urinvolym
Dosberoende ökningar av den mängd glukos som utsöndras i urinen observerades hos friska personer och hos patienter med typ 2-diabetes mellitus efter engångsdoser och upprepad 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

Glykemisk kontroll

Den glykemiska effekten och säkerheten för ertugliflozin i kombination med sitagliptin har studerats i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade jämförande kliniska multicenterstudier i fas 3 på 1 985 patienter med typ 2-diabetes. I de tre studierna var andelen vita 72,9-90,4 %, 0-20,3 % var asiater, 1,9-4,5 % var svarta och 4,8-5,4 % var av annan etnicitet. Latinamerikaner utgjorde 15,6-36,1 % av populationen. Genomsnittsåldern för patienterna i dessa tre studier varierade mellan 55,1 och 59,1 år (intervall 21-85 år). I de tre studierna var 16,2-29,9 % av patienterna ≥ 65 år och 2,3-2,8 % var ≥ 75 år.

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 bakgrundsbehandling med metformin (se tabell 2).

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

Tabell 3: 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.
† Minstakvadratmedelvärden 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).

Kombinationsbehandling med ertugliflozin och sitagliptin
Totalt 291 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med kost och motion deltog i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 26-veckors multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin i kombination med sitagliptin. Dessa patienter, som inte fick någon bakgrundsbehandling med antihyperglykemiska läkemedel, randomiserades till ertugliflozin 5 mg eller ertugliflozin 15 mg i kombination med sitagliptin (100 mg) eller till placebo, en gång dagligen (se tabell 4).

Tabell 4: Resultat vecka 26 från en studie av ertugliflozin i kombination med sitagliptin*

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

* N inkluderar alla patienter som fick minst en dos studieläkemedel och som hade minst en mätning av utfallsvariabeln.
† Minstakvadratmedelvärden justerade för tid och tidsinteraktion per behandling.
‡ p< 0,001 jämfört med placebo.
§ p< 0,001 jämfört med placebo (baserat på justerade oddskvotjämförelser från en logistisk regressionsmodell med multipel imputation för saknade datavärden).

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 resulterade i signifikant större sänkningar av FPG än enbart sitagliptin eller ertugliflozin eller placebo. Kombinationen av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg och sitagliptin resulterade i inkrementella FPG-sänkningar på 0,46-0,65 mmol/l jämfört med enbart ertugliflozin och 1,02-1,28 mmol/l jämfört med enbart sitagliptin. De placebokorrigerade sänkningarna med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin var 2,16 respektive 2,56 mmol/l.

Effekt hos patienter med HbA1c ≥ 10 % vid studiestart
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.

Postprandiellt glukos
Använt som monoterapi resulterade ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg i statistiskt signifikanta placebokorrigerade sänkningar av 2-timmars postprandiellt glukos (PPG) på 3,83 och 3,74 mmol/l.

Kombinationen av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med sitagliptin resulterade i statistiskt signifikanta placebokorrigerade sänkningar av 2-timmars PPG på 3,46 respektive 3,87 mmol/l.

Blodtryck
Tjugosex veckor av behandling med kombinationen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg och sitagliptin 100 mg resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av det systoliska blodtrycket (SBP) jämfört med endast sitagliptin (-2,8 och -3,0 mmHg för E5/S100 respektive E15/S100) eller placebo (-4,4 och -6,4 mmHg för E5/S100 respektive E15/S100). När ertugliflozin 5 mg eller 15 mg adderades till bakgrundsbehandling med metformin och sitagliptin resulterade det i statistiskt signifikanta, placebo-korrigerade sänkningar i SBP på 2,9 respektive 3,9 mmHg.

Subgruppsanalys
Hos patienter med typ 2-diabetes behandlade med ertugliflozin i kombination med sitagliptin var förbättringen i HbA1c likvärdig mellan subgrupper indelade efter ålder, kön, ras och duration av typ 2-diabetes mellitus.

<u>Kardiovaskulära utfall</u>

Kardiovaskulär utfallsstudie med ertugliflozin (VERTIS CV)
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, händelsedriven 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, genomsnittligt HbA1c vid studiestart var 8,2 % och genomsnittlig eGFR var 76 ml/min/1,73 m^2. Vid studiestart behandlades patienterna med ett (32 %) eller flera (67 %) diabetesläkemedel, däribland metformin (76 %), insulin (47 %), sulfonylurea (41 %), DPP-4-hämmare (11 %) och 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-kärldöd, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke).

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

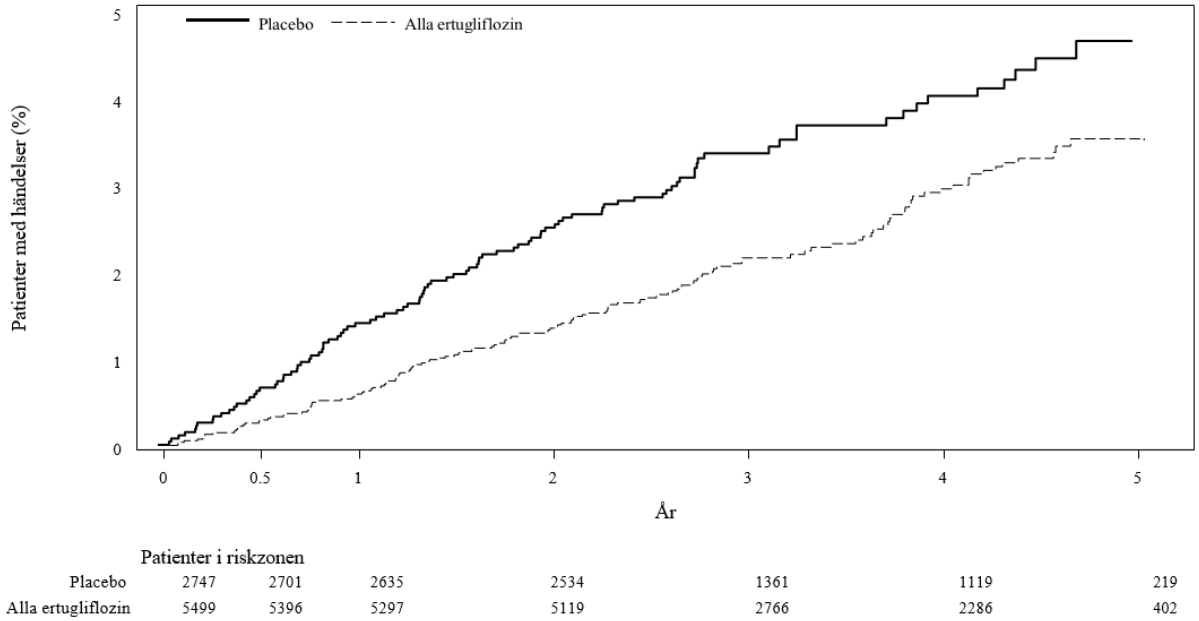
Hos patienter behandlade med ertugliflozin var frekvensen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt lägre än hos patienter behandlade med placebo (se tabell 5 och figur 1).

Tabell 5: 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-kärldöd, 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-kärldöd	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=konfidensintervall.
* 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 förspecificerade sekventiella testproceduren.

Figur 1: Tid till första förekomst av sjukhusinläggning för hjärtsvikt



Kardiovaskulär utfallsstudie med sitagliptin (TECOS)
TECOS var en randomiserad studie med 14 671 patienter i intention-to treat-populationen med HbA1c ≥ 6,5 till 8,0 % och fastställd kardiovaskulär sjukdom som fick sitagliptin (7 332) 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥ 30 och <50 ml/min/1,73 m^2) eller placebo (7 339) i tillägg till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för HbA1c och kardiovaskulära riskfaktorer. Patienter med eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 fick inte inkluderas i studien. Studiepopulationen omfattade 2 004 patienter ≥ 75 år och 3 324 patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

Under studiens lopp var den beräknade totala skillnaden i medelvärdet (SD) för HbA1c mellan sitagliptin och placebogrupperna 0,29% (0,01), 95% KI (-0,32, -0,27); p < 0,001.
Det primära kardiovaskulära effektmåttet var sammansatt av den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina. Sekundära kardiovaskulära effektmått omfattade den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke; första förekomst av den enskilda komponenten i den primärt sammansatta; mortalitet oavsett orsak samt sjukhusinlägging för kronisk hjärtsvikt.

Efter en genomsnittlig uppföljning på 3 år, ökade inte sitagliptin risken för större kardiovaskulära händelser eller risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt när tillagt till sedvanlig behandling, jämfört med sedvanlig behandling utan sitagliptin, hos patienter med typ 2-diabetes (tabell 6).

Tabell 6: Frekvens av sammansatta kardiovaskulära utfall och viktiga sekundära utfall

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Incidens per 100 patientår*	N (%)	Incidens per 100 patientår*	Riskkvot (95 % KI)	p-värde†
Analys av intention-to-treat-populationen						
Antal patienter	7 332		7 339			
Primärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Sekundärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
Sekundära utfall						
Kardiovaskulär död	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Samtliga hjärtinfarkter (fatala och icke-fatala)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Samtliga stroke (fatala och icke-fatala)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Sjukhusinläggning för instabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Död, oavsett orsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

*Incidens per 100 patientår är beräknad som 100 × (totala antalet patienter med ≥ 1 händelse under passande exponeringsperiod per totalt antal patientår med uppföljning).

† Baserat på en Cox-modell stratifierad för region. För sammansatta effektmått svarar p-värdet mot ett test av non-inferiority avsedd att visa att riskkvoten är mindre än 1,3. För alla andra effektmått svarar p-värdet mot ett test av skillnader i riskfrekvenser.

‡Analysen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt justerades för förekomst av hjärtsvikt vid studiestart.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Steglujan

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

Effekterna av en fettrik måltid på farmakokinetiken för ertugliflozin och sitagliptin givet som Steglujantabletter är jämförbara med de som rapporteras för de enskilda tabletterna. Administrering av

Steglujan med föda minskade C_{max} för ertugliflozin med 29 % och hade ingen betydelsefull effekt på AUC_{inf} för ertugliflozin eller på AUC_{inf} och C_{max} för sitagliptin.

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.

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 liter. 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 anjonstransportörer (OAT1, OAT3), organiska katjonstransportörer (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 liter/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 ≤ 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
Måttlig leverfunktionsnedsättning (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 pediatriska 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.

Sitagliptin

Absorption

Efter peroral administrering av en 100 mg dos till friska personer, absorberades sitagliptin snabbt och medianvärdet för T_{max} uppnåddes efter 1-4 timmar. Genomsnittlig AUC för sitagliptin i plasma var 8,52 µM•h, C_{max} var 950 nM. Den absoluta biotillgängligheten för sitagliptin är ca 87 %. Steglujan kan intas med eller utan föda, eftersom samtidigt intag av fettrik måltid och sitagliptin inte har någon effekt på farmakokinetiken.

AUC för sitagliptin i plasma ökade proportionellt mot dosen. Dosproportionalitet kunde inte fastställas för C_{max} och C_{24tim} (C_{max} ökade mer och C_{24tim} ökade mindre än vad som kan förväntas vid dosproportionalitet).

Distribution

Efter en intravenös engångsdos av 100 mg sitagliptin till friska personer är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ca 198 liter. Den andel sitagliptin som är reversibelt bunden till plasmaproteiner är låg (38 %).

Metabolism

Sitagliptin elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen och metaboliseras i liten utsträckning. Cirka 79% av sitagliptin utsöndras oförändrad i urinen.

Efter en peroral dos av [^{14}C]-sitagliptin, utsöndrades ca 16 % av radioaktiviteten som metaboliter av sitagliptin. Spårmängder av sex metaboliter detekterades, men dessa förväntas inte bidra till den DPP-4-hämmande aktiviteten av sitagliptin i plasma. *In vitro* studier tyder på att det enzym som huvudsakligen svarar för den begränsade metabolismen av sitagliptin är CYP3A4 med medverkan av CYP2C8.

In vitro data visade att sitagliptin inte är en hämmare av CYP-isoenzymerna CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6 och inducerar inte CYP3A4 och CYP1A2.

Eliminering

Efter en peroral dos av [^{14}C]-sitagliptin till friska personer utsöndrades ca 100% av den administrerade radioaktiviteten i faeces (13%) eller i urinen (87%) inom 1 vecka efter intaget. Efter en 100 mg peroral dos av sitagliptin var den apparenta terminala $t_{½}$ ca 12,4 timmar. Sitagliptin ackumuleras endast i mindre utsträckning vid upprepad dosering. Renalt clearance var ca 350 ml/min.

Elimineringen av sitagliptin sker huvudsakligen via renal utsöndring och med inslag av aktiv tubulär sekretion. Sitagliptin är substrat för human organisk anjontransportör-3 (hOAT-3), vilken kan vara involverad i den renala eliminationen av sitagliptin. Den kliniska betydelsen av hOAT-3 för transporten av sitagliptin har inte fastställts. Sitagliptin är även ett substrat för P-glykoprotein, som också kan vara inblandat i medieringen av den renala eliminationen av sitagliptin. Ciklosporin, en hämmare av P-glykoprotein, minskade emellertid inte renalt clearance av sitagliptin. Sitagliptin utgör inget substrat för OCT2- eller OAT1- eller PEPT1/2-transportörer. *In vitro* hämmade inte sitagliptin transporten medierad av OAT3 (IC_{50}=160 μM) eller P-glykoprotein (upp till 250 μM) vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer. I en klinisk studie hade sitagliptin ringa effekt på digoxinplasmakoncentrationer vilket antyder att sitagliptin kan vara en svag hämmare av P-glykoprotein.

Läkemedelsinteraktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Steglujan och andra läkemedel, däremot har sådana studier genomförts med de enskilda aktiva substanserna.

Utvärdering av ertugliflozin in vitro

I *in vitro*-studier hämmade eller inaktiverade inte ertugliflozin eller ertugliflozinglukuronider CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eller 3A4 och inducerade inte CYP 1A2, 2B6 eller 3A4. Ertugliflozin eller ertugliflozinglukuronider 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. Ertugliflozinglukuroniderna 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 ertugliflozinglukuronider 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.

Utvärdering av sitagliptin in vitro

In vitro-data tyder på att sitagliptin inte hämmar eller inducerar CYP450-isoenzym. I kliniska studier uppvisade inte sitagliptin någon betydelsefull förändring i farmakokinetiken för metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller orala preventivmedel, vilket bidrar med *in vivo*-evidens för en låg benägenhet att orsaka interaktioner med substrat till CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 och OCT. Sitagliptin kan vara en lätt hämmare av P-gp *in vivo*.

Transportstudier *in vitro* visar att sitagliptin är ett substrat för P-gp och OAT3. OAT3-medierad transport av sitagliptin hämmades *in vitro* av probenecid, även om risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner anses vara låg. Samtidig administrering av OAT3-hämmare har inte utvärderats *in vivo*.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinitiken för sitagliptin hos patienter med typ 2-diabetes var i allmänhet jämförbar med den hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

Metabolism, inkluderande den via CYP3A4, spelar endast en liten roll i clearance av sitagliptin hos patienter med normal njurfunktion. Metabolism kan spela en mer signifikant roll vid eliminering av sitagliptin hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt (ESRD).

Jämfört med friska kontrollpersoner hade AUC i plasma för sitagliptin ökat måttligt hos patienter med GFR ≥ 45 till < 90 ml/min. Eftersom ökningar av denna storlek inte är kliniskt relevanta är dosjustering inte nödvändigt för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering av sitagliptin till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. (Child-Pugh score ≤ 9). Det finns ingen klinisk erfarenhet från patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score > 9). Eftersom sitagliptin huvudsakligen elimineras renalt, förväntas gravt nedsatt leverfunktion inte påverka sitagliptins farmakokinetik.

Äldre

Det behövs ingen dosjustering baserad på ålder. Ålder hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för sitagliptin baserat på farmakokinetisk populationsanalys av data från fas 1- och fas 2-studier. Äldre personer (65-80 år) hade ca 19% högre plasmakoncentrationer av sitagliptin jämfört med yngre personer.

Pediatrisk population

Det har inte utförts några studier med sitagliptin hos barn.

Andra patientgrupper

Det behövs ingen dosjustering på grund av kön, ras eller kroppsmasseindex (BMI, Body Mass Index). Dessa variabler hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på sitagliptins farmakokinetik enligt en samanalys av data från flera fas 1-studier och en populationsfarmakokinetisk analys av data från fas 1- och fas 2-studier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Ertugliflozin

Allmäntoxicitet

Studier av allmäntoxicitet med repeterade perorala doser utfördes på mus, råtta och hund i upp till 13, 26 respektive 39 veckor. Tecken på toxicitet som ansågs vara negativ observerades generellt vid exponeringar som var större än eller motsvarade 77 gånger den obundna exponeringen (AUC) hos

människa vid den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på 15 mg/dag. Merparten av toxiciteten överensstämde med farmakologi relaterad till uringlukosförlust och inkluderade viktnedgång och minskat kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, dehydrering, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar som återspeglar ökad proteinmetabolism, glukoneogenes och rubbad elektrolytbalans, samt urinförändringar såsom polyuri, glukosuri och 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

I den tvåårigа 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 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 tvåårigа 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 neoplasi var 5 mg/kg/dag (cirka 16 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag).

Mutagenes

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

Reproduktionstoxikologi

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

I den pre- och postnatala utvecklingsstudien observerades minskad postnatal tillväxt och utveckling hos råttor som givits ertugliflozin på gestationsdag 6 till laktationsdag 21 i doser på ≥ 100 mg/kg/dag (cirka 239 gånger exponeringen hos människan vid den maximala 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 21:a postnatala dagen (PND) till den 90:e PND, en period i den renala utvecklingen som motsvarar den senare delen av andra trimestern och tredje trimestern av human graviditet, sågs ökad njurvikt, dilatation av njurbäcken och njurtubuli och mineralisering av njurtubuli vid en exponering som var 13 gånger den maximala kliniska dosen på 15 mg/dag, baserat på AUC. Effekterna på skelett (kortare femurlängd, ökat trabekulärt ben i femur) liksom effekter i form av försenad pubertet observerades vid exponeringar 817 gånger MRHD på 15 mg/dag baserat på AUC. Effekterna på njurar och skelett hade inte reverserats fullt ut efter 1 månads återhämtningstid.

Sitagliptin

Njur- och levertoxicitet observerades hos gnagare vid en systemisk exponeringsnivå som var 58 gånger den humana exponeringen, medan det däremot inte sågs någon toxiskt effekt vid exponering

som var 19 gånger högre än den humana nivån. Framtandsabnormaliteter observerades hos råttor vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringen; exponeringsnivån där ingen effekt sågs för denna abnormalitet är 58 gånger enligt 14-veckorsstudien på råtta. Dessa fynds betydelse för människa är inte känd. Övergående behandlingsrelaterade fysiska tecken, av vilka en del tyder på neural toxicitet, såsom andning med öppen mun, salivavsöndring, vit skummande emes, ataxi, skakningar, minskad aktivitet och/eller krökt kroppshållning, observerades hos hundar vid exponeringsnivåer som var ca 23 gånger den kliniska nivån. Dessutom observerades histologiskt även mycket lätt till lätt degeneration av skelettmuskulaturen vid doser som resulterade i systemiska exponeringsnivåer som var ca 23 gånger den humana exponeringsnivån. För dessa fynd var exponeringsnivån där ingen sådan effekt sågs 6 gånger den kliniska exponeringsnivån.

Sitagliptin har inte visats vara genotoxiskt i prekliniska studier. Sitagliptin var inte karcinogent hos möss. Hos råttor observerades en ökad förekomst av adenom och karcinom i levern vid systemiska exponeringsnivåer som var 58 gånger den humana exponeringen. Eftersom levertoxicitet har visats korrelera med induktion av hepatisk neoplasi hos råttor, var den ökade förekomsten av levertumörer hos råtta troligtvis sekundär till kronisk levertoxicitet vid denna höga dos. På grund av den höga säkerhetsmarginalen (ingen effekt sågs vid 19 gånger klinisk exponeringsnivå), bedöms inte dessa neoplastiska förändringar vara relevanta för människa.

Det observerades ingen negativ effekt på fertiliteten hos han- och honråttor som fick sitagliptin före och under parningsperioden.

I en pre-/postnatal utvecklingsstudie som utfördes på råttor visade sitagliptin inga negativa effekter.

Reproduktionstoxikologiska studier på råtta visade på en lätt behandlingsrelaterad ökning i förekomst av fetal revbensmissbildning (frånvarande, hypoplastiska och vågformade revben) hos avkomman vid systemiska exponeringsnivåer som var mer än 29 gånger den humana exponeringen. Maternell toxicitet observerades hos kaniner vid mer än 29 gånger den humana exponeringsnivån. På grund av den höga säkerhetsmarginalen, tyder dessa fynd inte på någon relevant risk för human fortplantning. Sitagliptin utsöndras i avsevärda mängder i mjölken hos digivande råttor (mjölk/plasma-förhållande: 4:1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kalciumvätefosfat (vattenfritt)
Kroskarmellosnatrium
Natriumstearylfumarat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)
Propylgallat

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart 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, 30, 84, 90 och 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.
Förpackningar med 30x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

<u>Steglujan 5 mg/100 mg filmdragerade tabletter</u>

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

<u>Steglujan 15 mg/100 mg filmdragerade tabletter</u>

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 mars 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 05 december 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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

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

KARTONG TILL STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglujan 5 mg/100 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra, motsvarande 5 mg ertugliflozin, och sitagliptinfosfatmonohydrat, motsvarande 100 mg sitagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/18/1266/001 (14 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/002 (28 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/003 (30 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/004 (30x1 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/005 (84 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/006 (90 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/013 (98 filmdragerade tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

steglujan 5 mg/100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER TILL STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglujan 5 mg/100 mg tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglujan 15 mg/100 mg filmdragerade tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

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

Varje tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra, motsvarande 15 mg ertugliflozin, och sitagliptinfosfatmonohydrat, motsvarande 100 mg sitagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/18/1266/007 (14 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/008 (28 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/009 (30 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/010 (30x1 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/011 (84 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/012 (90 filmdragerade tabletter)
EU/1/18/1266/014 (98 filmdragerade tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

steglujan 15 mg/100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER TILL STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Steglujan 15 mg/100 mg tabletter
ertugliflozin/sitagliptin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

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

1. Vad Steglujan är och vad det används för

Vad Steglujan är
Steglujan innehåller två aktiva substanser, ertugliflozin och sitagliptin. Båda tillhör en grupp av läkemedel som kallas "orala diabetesläkemedel". De tas via munnen för att behandla diabetes.

- Ertugliflozin tillhör en grupp av läkemedel som kallas natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare.
- Sitagliptin tillhör en grupp läkemedel som kallas DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4)-hämmare.

Vad Steglujan används för
- Steglujan sänker blodsockernivån hos vuxna patienter (18 år och äldre) med typ 2-diabetes.
- Steglujan kan användas istället för att ta både ertugliflozin och sitagliptin som separata tabletter.
- Steglujan kan användas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som sänker blodsockret.
- Du måste fortsätta att följa ditt kost- och motionsprogram medan du tar Steglujan.

Hur Steglujan verkar
- Ertugliflozin verkar genom att blockera SGLT2-proteinet i njurarna. Det leder till att blodsocker avlägsnas via urinen.
- Sitagliptin bidrar till att höja nivån av insulin som produceras efter en måltid. Det sänker också mängden socker som produceras i din kropp.

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. Det leder till en hög nivå av socker i blodet. 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 Steglujan

Ta inte Steglujan

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

Varningar och försiktighet

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

- har njurproblem. Din läkare kan ta blodprover för att se hur bra dina njurar fungerar.
- har eller har haft urinvägsinfektioner
- har eller har haft svampinfektioner i vagina eller penis.
- har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln (som bukspottkörtelinflammation).
- har eller har haft gallsten, alkoholberoende eller mycket höga nivåer av triglycerider (en typ av fett) i ditt blod. Dessa medicinska tillstånd kan öka din risk för att få bukspottkörtelinflammation (se avsnitt 4).
- har typ 1-diabetes. Steglujan ska inte användas för att behandla denna sjukdom eftersom det kan öka risken för diabetesketoacidos 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, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnighet eller trötthet, en sötaktig andedräkt, en sötaktig eller metallisk smak i munnen eller annorlunda lukt på urin och svett. Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus. Dessa symtom kan vara tecken på ”diabetesketoacidos” – ett tillstånd som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet och som kan påvisas med tester. Risken att utveckla diabetesketoacidos 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.

Om du får blåsor i huden kan det vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Din läkare kan be dig att sluta med Steglujan.

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.

Fall av inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) har rapporterats hos patienter som får sitagliptin (se avsnitt 4).

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

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

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

Uringlukos

Beroende på hur Steglujan 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 Steglujan
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Tala särskilt om för läkaren:
- om du tar läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika).
- om du tar andra läkemedel som minskar mängden socker i blodet, såsom insulin eller läkemedel som ökar frisättningen av insulin från bukspottkörteln.
- om du tar digoxin (ett läkemedel som används för att behandla oregelbundna hjärtslag och andra hjärtbesvär). Digoxinnivån i blodet kan behöva kontrolleras om du tar det tillsammans med Steglujan.

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

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

Det är inte känt om Steglujan kan skada ditt ofödda barn. Du ska inte ta detta läkemedel under graviditet.

Det är inte känt om detta läkemedel går över i bröstmjölk. Tala med läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat om du tar Steglujan. Du ska inte använda detta läkemedel om du ammar eller planerar att amma.

Körförmåga och användning av maskiner
Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och dåsighet har dock rapporterats vid användning av sitagliptin vilket kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Framför inte fordon och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr medan du tar Steglujan.

Om detta läkemedel tas i kombination med insulin eller läkemedel som ökar frisättningen av insulin från bukspottkörteln kan blodsockernivån sjunka för mycket (hypoglykemi), vilket kan orsaka symtom som skakningar, svettningar och synförändringar som kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

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

3. Hur du tar Steglujan

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 Steglujan är en tablett en gång dagligen.
- Dosen av Steglujan som du tar beror på ditt tillstånd och på hur mycket ertugliflozin och sitagliptin 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 varje morgon. Försök att ta tabletten vid samma tid varje dag. Då blir det lättare att komma ihåg att ta den.
- Du kan ta din tablett med eller utan mat.
- Du måste fortsätta att följa ditt kost- och motionsprogram medan du tar Steglujan.

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

Om du har glömt att ta Steglujan
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 Steglujan 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 på samma dag) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Steglujan
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.

Sluta att ta Steglujan och kontakta omedelbart läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:
- Svår och ihållande smärta i buken (magen) som kan stråla ut i ryggen, med eller utan illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara tecken på bukspottkörtelinflammation (pankreatit, ingen känd frekvens).
- En allvarlig allergisk reaktion (ingen känd frekvens), inklusive hudutslag, nässelfeber, blåsor på huden/fjällande hud och svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg som kan orsaka svårigheter att andas eller svälja. Läkaren kan förskriva ett läkemedel för att behandla din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

Om du märker någon av ovanstående allvarliga biverkningar ska du sluta att ta detta läkemedel och omedelbart kontakta läkare.

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

Diabetesketoacidos (sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
Detta är tecken på diabetesketoacidos (se även avsnittet ”Varningar och försiktighet”):
- ökade halter av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet
- snabb viktminskning
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnighet eller trötthet
- en sötaktig andedräkt, en sötaktig eller metallisk smak i din mun eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

Detta kan inträffa oavsett blodsockernivå. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Steglujan 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 urinproduktion (diuretika) eller sänker blodtrycket
- är 65 år eller äldre.

Lågt blodsocker (hypoglykemi)
Lågt blodsocker kan vara vanligt förekommande när Steglujan används ensamt eller med andra diabetesläkemedel som inte orsakar lågt blodsocker. Lågt blodsocker kan vara mycket vanlig när Steglujan används tillsammans med andra diabetesläkemedel som kan orsaka lågt blodsocker (som insulin eller sulfonylurea). 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)

Vanliga
- svampinfektion i penis
- förändringar i urinering, inklusive brådskande behov att urinera oftare, med större urinvolym eller under natten
- törst
- vaginal klåda
- blodprover kan visa förändringar i mängden urea i blodet
- blodprover kan visa förändringar i mängden totalt och farligt kolesterol (kallad LDL, en typ av fett (kolesterol) i blodet)
- blodprover kan visa förändringar i mängden röda blodkroppar i ditt blod (kallad hemoglobin)
- gasbildning
- svullnad av händer eller ben
- influensa (när används med insulin (med eller utan metformin))
- huvudvärk
- övre luftvägsinfektion
- täppt eller rinnande näsa och halsont
- osteoartrit
- smärta i armar eller ben
- illamående/kräkningar

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- blodprover kan visa förändringar som har samband med njurfunktionen (såsom ”kreatinin”)
- magont
- diarré
- förstoppning (vanligt i kombination med andra läkemedel)
- dåsighet
- muntorrhet
- yrsel
- klåda

Sällsynta
- minskat antal blodplättar

Ingen känd frekvens
- njurproblem (som ibland kräver dialys)
- ledvärk
- ledsjukdom
- muskelvärk
- ryggvärk
- interstitiell lungsjukdom
- bullös pemfigoid (en typ av hudblåsor)
- utslag
- nässelutslag
- svullnad av ansikte, läppar, tunga, och hals som kan orsaka svårighet att andas eller svälja
- inflammation i hudens blodkärl
- blåsor på huden, fjällande hud

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 Steglujan 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 sitagliptin.
  - Varje Steglujan 5 mg/100 mg filmdragerad tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra, motsvarande 5 mg ertugliflozin, och sitagliptinfosfatmonohydrat, motsvarande 100 mg sitagliptin.
  - Varje Steglujan 15 mg/100 mg filmdragerad tablett innehåller ertugliflozin-L-pyroglutaminsyra, motsvarande 15 mg ertugliflozin, och sitagliptinfosfatmonohydrat, motsvarande 100 mg sitagliptin.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460), kalciumvätefosfat (vattenfritt), kroskarmellosnatrium, natriumstearylfumarat (E487), magnesiumstearat (E470b), propylgallat.
  - Tablettdragering: hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), karnaubavax (E903).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Steglujan 5 mg/100 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är beige, 12,0 x 7,4 mm, mandelformade, filmdragerade tabletter präglade med ”554” på ena sidan och släta på andra sidan.
- Steglujan 15 mg/100 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är bruna, 12,0 x 7,4 mm, mandelformade, filmdragerade tabletter präglade med ”555” på ena sidan och släta på andra sidan.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

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

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

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@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 Α.Φ.Ε.Ε.
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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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