

## Segluomet



### MSD

Filmdragerad tablett 2,5 mg/850 mg

(Tillhandahålls för närvarande ej) (Beige, 18 x 10 mm, oval, filmdragerad tablettpräglad med "2.5/850" på ena sidan och slät på andra sidan.)

Perorala diabetesmedel, kombinationer.

### Aktiva substanser:

Ertugliflozin

Metformin

### ATC-kod:

A10BD23

Läkemedel från MSD omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Segluomet** filmdragerad tablett 2,5 mg/1000 mg, 2,5 mg/850 mg, 7,5 mg/1000 mg och 7,5 mg/850 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 10/2019

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

## Indikationer

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

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

(För studiedata avseende kombinationsbehandlingar och effekter på glykemisk kontroll, se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik)

## Kontraindikationer

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

## Dosering

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

Hos patienter med volymförlust rekommenderas korrigerande av detta tillstånd innan behandling med Segluomet påbörjas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

*Vuxna med normal njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR]  $\geq$  90 ml/min)*

*För patienter med otillräcklig kontroll med metformin i monoterapi eller metformin i kombination med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin:* Rekommenderad startdos av Segluomet ska ge en ertugliflozindos motsvarande 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg daglig dos) och dosen metformin ska motsvara den dos som redan tas. Hos patienter som tolererar en total daglig dos av ertugliflozin 5 mg kan dosen ökas till en total daglig dos av ertugliflozin på 15 mg om ytterligare glykemisk kontroll behövs.

*För patienter som byter från separata tabletter med ertugliflozin och metformin:*

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

När Segluromet används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog, kan dosen insulin eller insulinsekretagogen behöva sänkas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Biverkningar).

#### *Särskilda populationer*

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

Initiering av detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med GFR som understiger 60 ml/min (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

<b>GFR ml/min</b>	<b>Metformin</b>	<b>Ertugliflozin</b>
60-89	<i>Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.</i>	<i>Den maximala dygnsdosen är 15 mg.</i>
45-59	<i>Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.</i>	<i>Insättning rekommenderas inte till patienter med en glomerulär filtrationshastighet som understiger 60 ml/min (se avsnitt Varningar och försiktighet).  Avbryt när GFR konstant understiger 45 ml/min.</i>
30-44	<i>Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.</i>	<i>Rekommenderas ej.</i>
< 30	<i>Metformin är kontraindicerat.</i>	<i>Rekommenderas ej.</i>

*Nedsatt leverfunktion:* Segluromet är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

*Äldre (≥ 65 år):* Nedsatt njurfunktion är vanligare bland äldre patienter. Segluromet ska användas med försiktighet till äldre eftersom avvikelser i njurfunktionen kan uppstå efter insättning av ertugliflozin och det är känt att metformin i hög grad utsöndras via njurarna. Regelbunden bedömning av njurfunktionen är

nödvändigt för att förhindra metformin-associerad laktatacidos, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet). Hänsyn ska tas till njurfunktionen och risken för volymförlust (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Det finns begränsad erfarenhet av behandling med Segluromet hos patienter som är  $\geq 75$  år.

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

#### *Administreringsätt*

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

## **Varningar och försiktighet**

#### *Allmänt*

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

#### *Laktatacidos*

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

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

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

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

#### *Administrering av joderade kontrastmedel*

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

#### *Njurfunktion*

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

Behandling med Segluromet ska inte påbörjas hos patienter med GFR under 60 ml/min. På grund av minskad effekt ska Segluromet sättas ut när GFR konstant understiger 45 ml/min.

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

### *Kirurgi*

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

### *Hypotoni/volymförlust*

Ertugliflozin orsakar osmotisk diures, som kan leda till minskad intravaskulär volym. Därför kan symtomatisk hypotoni förekomma efter påbörjad behandling med Segluromet (se avsnitt Biverkningar), särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR understiger 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 Segluromet påbörjas ska volymstatus utvärderas och korrigeras vid behov. Patienten ska kontrolleras för tecken och symtom efter behandlingsstart.

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

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

### *Diabetesketoacidosis*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Amputation av nedre extremiteter*

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

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

#### *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 Biverkningar). Vid användning i kombination med Segluromet kan därför insulin- eller insulinsekretagogdosen behöva sänkas för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt Dosering och Interaktioner).

#### *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 Biverkningar). Patienterna ska monitoreras och behandlas efter behov.

### *Urinvägsinfektioner*

Utsöndring av glukos via urin kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektioner. Incidensen av urinvägsinfektioner skilde sig inte märkbart mellan grupperna som fick ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg (4,0 % och 4,1 %) och placebogruppen (3,9 %). De flesta händelserna var lindriga eller måttliga och inget allvarligt fall rapporterades. 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 Segluomet sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

### *Äldre patienter*

Äldre patienter kan löpa ökad risk för volymförlust. Patienter som var 65 år eller äldre och som behandlades med ertugliflozin hade en högre incidens av biverkningar relaterade till volymförlust än yngre patienter. Risken för metforminassocierad laktatacidos ökar med patientens ålder eftersom nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion är vanligare hos äldre än hos yngre patienter. Segluomet förväntas ha minskad effekt hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering och Biverkningar). Njurfunktionen ska utvärderas med tätare mellanrum hos äldre patienter.

### *Hjärtsvikt*

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

### *Laboratorieanalyser av urin*

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

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

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

## **Interaktioner**

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

### **Ertugliflozin**

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

*Diuretika:* Ertugliflozin kan förstärka den vätskedrivande effekten hos diuretika och kan öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt Varningar och försiktighet).

*Insulin och insulinsekretagoger:* Insulin och insulinsekretagoger, som sulfonylurea, kan orsaka hypoglykemi. Ertugliflozin kan öka risken för hypoglykemi när det används i kombination med insulin och/eller en insulinsekretagog. Vid användning i kombination med Segluromet kan därför insulin- eller insulinsekretagogdosen behöva sänkas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Biverkningar).

#### *Farmakokinetiska interaktioner*

*Andra läkemedels effekter på ertugliflozins farmakokinetik:* Metabolism via UGT1A9 och UGT2B7 är den primära clearancemekanismen för ertugliflozin.

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

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

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

*Ertugliflozins effekter på andra läkemedels farmakokinetik:* Interaktionsstudier utförda på friska frivilliga tyder på att ertugliflozin inte har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för sitagliptin, metformin och glimepirid.

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

#### **Metformin**

*Samtidig användning rekommenderas inte*

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

*Joderade kontrastmedel:* Segluromet måste sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

*Kombinationer som kräver försiktighet vid användning*



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

*Organiska katjonstransportörer (OCT):* Metformin är ett substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig administrering av metformin med:

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

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

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

## Graviditet

Kategori B:3.

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

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

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

## Amning

Grupp IVb.

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

Farmakologiskt medierade effekter observerades hos unga råttor behandlade med ertugliflozin (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Eftersom människans njurar mognar *in utero* och under de två första levnadsåren, då

exponering via amning kan förekomma, kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Segluromet ska inte användas under amning.

## Fertilitet

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

## Trafik

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

## Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

#### *Ertugliflozin och metformin*

Säkerheten vid samtidig administrering av ertugliflozin och metformin har utvärderats med hjälp av sammanslagna data från 1 083 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlats i 26 veckor i två placebokontrollerade studier: ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin och ertugliflozin som tilläggsbehandling till sitagliptin och metformin (se avsnitt Farmakodynamik). Incidensen och typen av biverkningar i dessa två studier motsvarade de biverkningar som ses med ertugliflozin. Inga ytterligare biverkningar identifierades i sammanslagningen av dessa två placebokontrollerade studier som inkluderade metformin jämfört med de tre placebokontrollerade studierna med ertugliflozin (se nedan).

#### *Ertugliflozin*

*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 Farmakodynamik). Dessa data speglar exponering av ertugliflozin under i genomsnitt 25 veckor hos 1 029 patienter. Patienterna fick ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gång dagligen.

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

#### *Tabell över biverkningar*

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

**Tabell 1: Biverkningar**

Organsystem Frekvens	Biverkning
-------------------------	------------

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	Vulvovaginal svampinfektion och andra genitala svampinfektioner hos kvinnor <sup>*,†,1</sup>
Vanliga	Candida balanit och andra genitala svampinfektioner hos män <sup>*,†,1</sup>
Ingen känd frekvens	Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)*
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Hypoglykemi <sup>*,†,1</sup>
Sällsynta	Diabetesketoacidosis <sup>*,†,1</sup>
Mycket sällsynta	Laktatacidosis <sup>*,2</sup> , vitamin B <sub>12</sub> -brist <sup>±,2</sup>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Smakförändring <sup>2</sup>
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Volymförlust <sup>*,†,1</sup>
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Gastrointestinala symtom <sup>§,2</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mycket sällsynta	Avvikande leverfunktionsvärden <sup>2</sup> , hepatit <sup>2</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	Erytem <sup>2</sup> , pruritus <sup>2</sup> , urtikaria <sup>2</sup>
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga	Ökad urinering <sup>¶,1</sup>
Mindre vanliga	Dysuri <sup>1</sup> , förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet <sup>†,1</sup>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Vulvovaginal pruritus <sup>1</sup>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Törst <sup>#,1</sup>
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Förändrade serumlipider <sup>¶,1</sup> , förhöjt hemoglobin <sup>§,1</sup> , förhöjd blodurea (BUN) <sup>à,1</sup>

<sup>1</sup> Biverkningar med ertugliflozin

<sup>2</sup> Biverkningar med metformin

\* Se avsnitt Varningar och försiktighet.

† Se nedanstående delavsnitt för mer information.

±Långtidsbehandling med metformin har associerats med en minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub>, vilket i mycket sällsynta fall kan resultera i ett kliniskt signifikant vitamin B<sub>12</sub>-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

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

¶ Inkluderar: pollakiuri, miktionssträngningar, polyuri, ökad urinproduktion och nocturi.

# Inkluderar: törst och polydipsi.

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

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

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

### *Beskrivning av utvalda biverkningar*

*Volymförlust (ertugliflozin):* 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<sup>2</sup>, patienter  $\geq 65$  år och patienter på diuretika en högre incidens av volymförlust i ertugliflozingrupperna än i gruppen som fick jämförelseläkemedel (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> var incidensen 6,4 %, 3,7 % respektive 0 %.

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

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

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

*Förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet och njurrelaterade händelser (ertugliflozin):* Initiala ökning 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.

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

*Genitala svampinfektioner (ertugliflozin):* 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 3,0 % av de kvinnor som behandlades med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo. Behandlingen sattes ut på grund av genitala svampinfektioner hos 0,6 % och 0 % av de kvinnliga patienter som behandlades med ertugliflozin respektive placebo (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

#### *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 till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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

#### *Ertugliflozin*

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

#### *Metformin*

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

## Farmakodynamik

### *Verkningsmekanism*

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

### *Ertugliflozin*

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

### *Metformin*

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

### *Farmakodynamisk effekt*

#### *Ertugliflozin*

*Glukosutsöndring i urin och urinvolymer:* Dosberoende ökning av mängden glukos som utsöndrades 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*

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

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

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

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

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

<sup>†</sup> Minsta kvadratmedelvärden justerade för behandling, tid, tidigare antihyperglykemisk mediciner (metformin i monoterapi eller metformin + annat antihyperglykemiskt medel), utgångsvärde för eGFR (kontinuerligt), randomiseringsstratum avseende menopausal status (män, premenopausala kvinnor, perimenopausala kvinnor eller kvinnor som varit postmenopausala < 3 år, kvinnor som varit postmenopausala  $\geq 3$  år) och tidsinteraktion per behandling.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0,001$  jämfört med placebo.

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

*Faktoriell studie med ertugliflozin och sitagliptin som tilläggsbehandling till metformin:* Totalt 1 233 patienter med typ 2-diabetes deltog i en randomiserad, dubbelblind, 26-veckors, aktivt kontrollerad multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombination med sitagliptin 100 mg jämfört med de enskilda komponenterna. Patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med metformin i monoterapi ( $\geq 1\ 500$  mg/dag) randomiserades till en av fem aktiva

behandlingsarmar: ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, sitagliptin 100 mg, eller sitagliptin 100 mg i kombination med 5 mg eller 15 mg ertugliflozin givet en gång dagligen som tillägg till fortsatt bakgrundsbehandling med metformin (se tabell 3).

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

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

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

<sup>†</sup> Minsta kvadratmedelvärde justerat för behandling, tid, utgångsvärde för eGFR och tidsinteraktion per behandling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 jämfört med kontrollgruppen.

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



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

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

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

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

<sup>†</sup> Minsta kvadratmedelvärden justerade för behandling, tid, tidigare antihyperglykemisk mediciner.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0,001$  jämfört med placebo.

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

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

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

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

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

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

<sup>§</sup> p < 0,001 jämfört med glimepirid.

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

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

*Effekt hos patienter med HbA1c ≥ 9 % vid studiestart :* I studien av ertugliflozin i kombination med metformin på patienter med utgångsvärden för HbA1c på 7,0-10,5 % var de placebokorrigerade sänkningarna av HbA1c i subgruppen av patienterna i studien med ett utgångsvärde för HbA1c ≥ 9 % 1,31 % och 1,43 % med ertugliflozin 5 mg respektive 15 mg.

I studien på patienter som inte kontrollerades adekvat med metformin och som hade ett utgångsvärde för HbA1c på 7,5-11,0 % gav kombinationen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg och sitagliptin sänkningar av HbA1c på 2,35 % respektive 2,66 % i subgruppen av patienter med ett utgångsvärde för HbA1c ≥ 10 % jämfört med 2,10 %, 1,30 % och 1,82 % för enbart ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive sitagliptin.

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

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

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

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

## Farmakokinetik

### *Segluromet*

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

### *Ertugliflozin*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Särskilda populationer*

*Nedsatt njurfunktion:* I en klinisk farmakologistudie i fas 1 på patienter med typ 2-diabetes och lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (fastställd med eGFR) var de genomsnittliga ökningarna av ertugliflozins AUC efter en engångsdos på 15 mg ertugliflozin  $\leq$  1,7-faldiga jämfört med personer med normal njurfunktion. Dessa öknings 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 Varningar och försiktighet). Plasmaproteinbindningen av ertugliflozin påverkades inte hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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

*Pediatrisk population:* Inga studier av ertugliflozin har utförts på pediatrika patienter.

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

#### *Läkemedelsinteraktioner*

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

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

#### *Metformin*

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

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin, vilket framgår av att den maximala plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) minskar med cirka 40 %, att arean under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC) minskar med 25 % och att tiden till maximal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) förlängs med 35 minuter när en engångsdos på 850 mg metformin administreras tillsammans med föda, jämfört med när samma tablettstyrka ges i fasta. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

*Distribution:* Den synbara distributionsvolymen (V/F) för metformin efter en peroral engångsdos av metforminhydrokloridtabletter 850 mg var i genomsnitt  $654 \pm 358$  l. Plasmaproteinbindningen av metformin är försumbar. Metformin tränger in i erythrocyter.

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

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

#### *Särskilda populationer*

*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med nedsatt njurfunktion är halveringstiden för metformin i plasma och blod förlängd och renalt clearance sjunker i proportion till sänkningen av eGFR (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

*Nedsatt leverfunktion:* Inga farmakokinetiska studier av metformin har utförts på patienter med leverinsufficiens.

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

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

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

## Prekliniska uppgifter

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

### *Allmäntoxicitet*

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

### *Karcinogenes*

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

människan. Nivån utan observerad effekt (NOEL) för neoplasi var 5 mg/kg/dag (cirka 16 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag).

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

#### *Mutagenes*

*Ertugliflozin:* 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*.

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

#### *Reproduktionstoxikologi*

*Ertugliflozin:* I studien av fertilitet och embryonal utveckling på råttor 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 råttor och kanin vid maternella exponeringar som var 239 respektive 1 069 gånger exponeringen hos människa vid den högsta kliniska dosen på 15 mg/dag, baserat på AUC. Vid en maternellt toxisk dos till råttor (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 högsta kliniska dosen på 15 mg/dag.

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

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

*Metformin:* Fertiliteten hos han- och honråttor påverkades inte av metformin givet i så höga doser som 600 mg/kg/dag, vilket är cirka tre gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen till människa baserat på kroppsytta. Metformin hade ingen negativ effekt på utvecklingen när det gavs till råttor och kanin i doser på

upp till 600 mg/kg/dag. Detta motsvarar en exponering på cirka 2 och 6 gånger exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 2 000 mg till människa baserat på kroppsytan för råttan respektive kanin. Bestämningen av koncentrationer i foster visade en partiell placentbarriär mot metformin.

## Innehåll

*Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter*

*Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter*

Varje tablett innehåller 2,5 mg respektive 7,5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra) och 850 mg metforminhydroklorid, povidon K29-32 (E1201), mikrokristallin cellulosa (E460), kros-povidon (E1202), natriumlaurylsulfat (E487), magnesiumstearat (E470b), hypromellos (E464), hydroxi-propylcellulosa (E463), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), karnaubavax (E903).

*Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter*

*Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter*

Varje tablett innehåller 2,5 mg respektive 7,5 mg ertugliflozin (som ertugliflozin L-pyroglutaminsyra) och 1 000 mg metforminhydroklorid, povidon K29-32 (E1201), mikrokristallin cellulosa (E460), kros-povidon (E1202), natriumlaurylsulfat (E487), magnesiumstearat (E470b), hypromellos (E464), hydroxi-propylcellulosa (E463), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), karnaubavax (E903).

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 2,5 mg/1000 mg Rosa*, 19,1 x 10,6 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med "2.5/1000" på ena sidan och slät på andra sidan.

56 tablett(er) blister, 424:67, F

196 tablett(er) blister, 1370:72, F

*Filmdragerad tablett 2,5 mg/850 mg Beige*, 18 x 10 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med "2.5/850" på ena sidan och slät på andra sidan.

blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 7,5 mg/1000 mg Röd*, 19,1 x 10,6 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med "7.5/1000" på ena sidan och slät på andra sidan.

56 tablett(er) blister, 424:67, F

196 tablett(er) blister, 1370:72, F

*Filmdragerad tablett 7,5 mg/850 mg Mörkbrun*, 18 x 10 mm, oval, filmdragerad tablett präglad med "7.5/850" på ena sidan och slät på andra sidan.

blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*