

Segluromet

M R EF

MSD

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

Perorala diabetesmedel, kombinationer.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Ertugliflozin

Metformin

ATC-kod:

A10BD23

Läkemedel från MSD omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Segluromet 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: 04/2023.

Indikationer

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

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

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

Dosering

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

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

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

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

Rekommenderad startdos av Segluromet ska ge en ertugliflozindos motsvarande 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg daglig dos) och dosen metformin ska motsvara den dos som redan tas. Hos patienter som tolererar en total daglig dos av ertugliflozin 5 mg kan

dosen ökas till en total daglig dos av ertugliflozin på 15 mg om ytterligare glykemisk kontroll behövs.

För patienter som byter från separata tabletter med ertugliflozin och metformin

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

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

Missad dos

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

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 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.

<u>GFR ml/min</u>	Metformin	Ertugliflozin
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Den maximala dygnsdosen är 15 mg. Initiera med 5 mg. Titrera upp till 15 mg vid behov för glykemisk kontroll.
45-59		

	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 15 mg. Initiera med 5 mg. Titrera upp till 15 mg vid behov för glykemisk kontroll.
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Insättning rekommenderas ej.
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Rekommenderas ej.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Det kan öka risken för diabetesketoacidosis (DKA) hos dessa patienter.

Laktatacidos

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter (se avsnitt 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 m² eller kreatininclearance (CrCl) under 60 ml/min), äldre patienter (≥ 65 år), patienter som står på diuretika eller patienter som står på blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen. Innan behandling med Segluromet påbörjas ska volymstatus utvärderas och korrigeras vid behov. Patienten ska kontrolleras för tecken och symtom efter behandlingsstart.

På grund av sin verkningsmekanism inducerar ertugliflozin osmotisk diures, ökar serumkreatinin och sänker eGFR. Ökningarna av serumkreatinin och sänkningarna av eGFR var större hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 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 bör övervägas till dess att vätskeförlusten har korrigerats.

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av DKA, inklusive livshotande och dödliga fall, har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med natrium-glukos-kotransportör-2-(SGLT2)-hämmare, inklusive ertugliflozin. I ett

antal fall var tillståndet atypiskt med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om det är större sannolikhet att DKA uppträder vid högre doser av ertugliflozin.

Risken för DKA måste beaktas i händelse av icke-specifika symtom såsom illamående, kräkningar, anorexi, buksmärtor, överdriven törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnighet. 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 insulindosen minskas samt patienter med ökat insulinbehov till följd av akut sjukdom,

kirurgiskt ingrepp eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

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

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

Amputation av nedre extremiteter

I en långtidsstudie av kardiovaskulära utfall, VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), på patienter med typ 2-diabetes mellitus och etablerad aterosklerotisk 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 av typ 2

diabetes mellitus med SGLT2-hämmare. Det är inte känt om detta utgör en klasseffekt. Det är viktigt att informera patienter med diabetes om rutiner för förebyggande fotvård.

Hypoglykemi vid samtidig användning av insulin och insulinsekretagoger

Ertugliflozin kan öka risken för hypoglykemi när det används i kombination med insulin och/eller en insulinsekretagog, som är kända för att orsaka hypoglykemi (se avsnitt 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 (se avsnitt Biverkningar). Tillfällig utsättning av ertugliflozin ska övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt 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 Segluromet sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Äldre patienter

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

Hjärtsvikt

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

Laboratorieanalyser av urin

På grund av ertugliflozins verkningsmekanism kommer urinen från patienter som tar Segluromet att vara positiv för glukos.

Alternativa metoder att övervaka den glykemiska kontrollen ska användas.

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

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

Vitamin B₁₂-brist

Metformin kan minska serumnivåerna av vitamin-B₁₂. Risken för låga vitamin B₁₂-nivåer ökar med ökande metformindos, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B₁₂-brist. Vid misstanke om vitamin B₁₂-brist (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåer av vitamin B₁₂ övervakas. Regelbunden övervakning av vitamin B₁₂-nivåer kan vara nödvändig hos patienter med riskfaktorer för vitamin B₁₂

-brist. Behandling med metformin ska fortsätta så länge det tolereras och inte är kontraindicerat och lämplig korrigerande behandling för vitamin B₁₂-brist tillhandahålls i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

Natrium

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

Interaktioner

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

Ertugliflozin

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Ertugliflozin kan förstärka den vätskedrivande effekten hos diuretika och kan öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt 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 (en inducerare av uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferas [UGT] och cytokrom P450 [CYP]) minskar arean under koncentration-tid-kurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) för ertugliflozin med 39 % respektive 15 %. Denna minskning av exponeringen anses inte vara kliniskt relevant och därför rekommenderas ingen dosjustering. En kliniskt relevant effekt av andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) förväntas inte.

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

Ertugliflozins effekter på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

Metformin

Samtidig användning rekommenderas inte.

Alkohol

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

Joderade kontrastmedel

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

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

En begränsad mängd data tyder på att användning av metformin hos gravida kvinnor inte är förenad med en ökad risk för kongenitala malformationer. Djurstudier med metformin har inte visat några skadliga effekter med avseende på graviditet, embry- 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 Segluromet inte användas under graviditet.

Amning

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 individuella monoterapier med ertugliflozin och metformin som beskrivs nedan i tabell 1.

Ertugliflozin

Säkerhet och tolerabilitet för ertugliflozin bedömdes i 7 placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade jämförande studier på sammanlagt 3 409 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlades med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg. Dessutom bedömdes säkerhet och tolerabilitet för ertugliflozin hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom i VERTIS CV (se avsnitt Farmakodynamik) 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 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 urinvägsinfektioner, vulvovaginal svampinfektion samt andra genitala svampinfektioner hos kvinnor. Allvarlig DKA förekom sällan (se Varningar och försiktighet).

Tabell över biverkningar

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

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

Organsystem Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Urinvägsinfektioner ^{†,1} Vulvovaginal svampinfektion och andra genitala svampinfektioner hos kvinnor ^{*,†,1}
Vanliga	Candida balanit och andra genitala svampinfektioner hos män ^{*,†,1}
Ingen känd frekvens	Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)*
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi ^{*,†,1} , sänkta nivåer av vitamin B ₁₂ / vitamin B ₁₂ -brist
Sällsynta	^{*,2}

Mycket sällsynta	DKA ^{*,†,1} Laktatacidos ^{*,2}
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Smakförändring ²
Blodkärl	
Vanliga	Volymförlust ^{*,†,1}
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Gastrointestinala symtom ^{§,2}
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit ² , avvikande leverfunktionsvärden ²
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta	Erytem ² , pruritus ² , urtikaria ²
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Ökad urinering ^{¶,1}
Mindre vanliga	Dysuri ¹ , förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet ^{†,1}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Vulvovaginal pruritus ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Törst ^{#,1}
Undersökningar	
Vanliga	

	Förändrade serumlipider ^{p,1} , förhöjt hemoglobin ^{ß,1} , förhöjd blodurea (BUN) ^{à,1}
--	--

¹ Biverkningar med ertugliflozin

² Biverkningar med metformin

* Se avsnitt Varningar och försiktighet.

† Se nedanstående delavsnitt för mer information.

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

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

Inkluderar: törst och polydipsi.

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

^ß 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 placebogrupperna (0,6 %).

^à Andelen personer som uppvisade ökning av blod-urea (BUN) värden ≥ 50 % och värde > ULN (upper limit of normal) var numeriskt högre i ertugliflozin 5 mg gruppen och högre i 15 mg

gruppen (7,9 % respektive 9,8 %) i förhållande till placebogruppern (5,1 %).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ertugliflozin

Volymförlust

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

Hypoglykemi

I sammanslagna data från placebokontrollerade studier var incidensen av dokumenterad hypoglykemi högre för ertugliflozin 5 mg och 15 mg (5 % och 4,5 %) jämfört med placebo (2,9 %). I denna population var incidensen av svår hypoglykemi 0,4 % i

vardera gruppen. När ertugliflozin användes som monoterapi var incidensen av hypoglykemiska händelser 2,6 % i bägge grupperna som behandlades med ertugliflozin och 0,7 % i 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 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 Dosering, Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Diabetesketoacidosis

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

hos 3 (0,1 %) patienter behandlade med ertugliflozin och hos 0 (0 %) av de patienter som behandlades med jämförelseläkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 m² i grupperna som fick ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg respektive placebo) vilken följdes av en återgång mot utgångsvärdet. Långtidsbehandling med ertugliflozin var associerad med en långsammare minskning av eGFR jämfört med placebo (fram till vecka 260).

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

Genitala svampinfektioner

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

Urinvägsinfektioner

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

I de 7 andra kliniska fas 3-studierna i utvecklingsprogrammet för ertugliflozin var incidensen av urinvägsinfektioner 4 % och 4,1 % för grupperna som fick ertugliflozin 5 mg och 15 mg och 3,9 % för

placebo. De flesta händelser var lindriga till måttliga och inga allvarliga fall rapporterades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, 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. Laktatacidos har rapporterats i cirka 32 % i fallen med överdosering av metformin (se avsnitt Varningar och försiktighet). Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Metformin är dialyserbart med ett clearance på upp till 170 ml/min under goda hemodynamiska förhållanden. Hemodialys kan därför bidra till att avlägsna ackumulerat metformin från patienter hos vilka överdosering av metformin misstänks.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Glykemisk kontroll

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

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin

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

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

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

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

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

[‡] $p \leq 0,001$ jämfört med placebo.

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

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*

	Ertugliflozi n 5 mg	Ertugliflozi n 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozi n 5 mg +	
--	------------------------	-------------------------	-----------------------	--------------------------	--

				sitagliptin 100 mg	Ertugliflozi n 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
Skilnad mot Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Patienter [N (%)] med	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) §	120 (49,2) §

HbA1c < 7 %					
Kroppsvikt (kg)	N=250	N=248	N=247	N=243	N=244
Utgångsvärde (medelvärde)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Skillnad mot sitagliptin (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

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

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

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

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

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till metformin och sitagliptin

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

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

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

Utgångsvärde (medelvärde)	87,6	86,6	86,5
Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Skillnad mot placebo (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

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

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

[‡] $p \leq 0,001$ jämfört med placebo.

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

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

Totalt 1 326 patienter med typ 2-diabetes som inte kontrollerades adekvat med metformin i monoterapi deltog i en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors, aktivt kontrollerad 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 mg (se tabell 5).

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

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

Förändring från utgångsvärdet (LS-medelvärde [†])			
Skillnad mot glimepirid (LS-medelvärde [†] , 95 % KI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

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

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

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

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

Ertugliflozin som tilläggsbehandling till insulin (med eller utan metformin)

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

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

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

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

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

‡ $p < 0,001$ jämfört med placebo.

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

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

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

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Utgångsvärde (medelvärde)	8,4	8,3	8,3
	-0,9	-1,0	-0,2

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

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

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

[‡] p < 0,001 jämfört med placebo.

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

Fasteplasmaglukos

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

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

Effekt hos patienter med HbA1c $\geq$ 9 % vid studiestart

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

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

Blodtryck

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

Använt som tillägg till metformin och sitagliptin resulterade ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i statistiskt signifikanta placebokorrigerade sänkningar i SBP på 2,9 mmHg respektive 3,9 mmHg.

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

Subgruppsanalys

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

Kardiovaskulära utfall

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

mellan ertugliflozin och placebo när dessa användes som tilläggsbehandling och användes samtidigt med standardbehandlingar för diabetes och aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom.

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

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

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

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

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

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

	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		
Effektmått [†]	N (%)	Händelsefrekvens (per 100 person-år)	N (%)	Händelsefrekvens (per 100 person-år)	Risikkvot mot placebo (KI) [‡]
MACE (hjärt-kärl död, 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-kärl död	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70

Sjukhusinläggning för hjärtsvikt #					(0,54; 0,90)
------------------------------------	--	--	--	--	--------------

N=Antal patienter, KI=konfidensintervall.

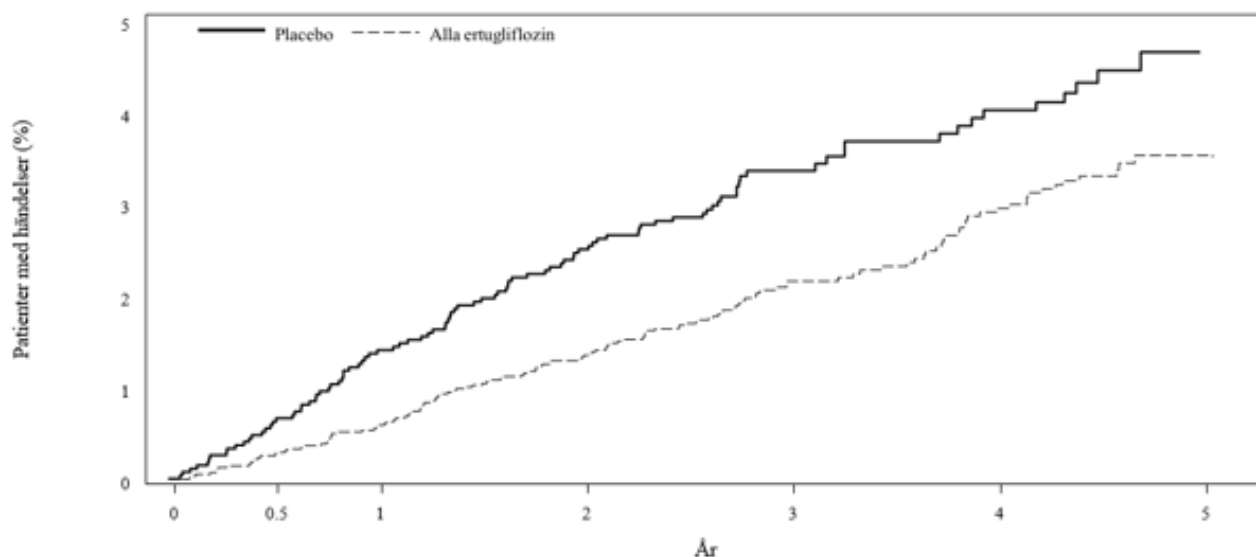
* Intent-to-treat analysset.

† 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



	Patienter i riskzonen						
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Alla ertugliflozin	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Pediatrik population

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

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 upprepade dosering.

Absorption

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

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

Effekterna av en fettrik måltid på farmakokinetiken för ertugliflozin och metformin givet som Segluromettabletter är jämförbara med de som rapporteras för de separata tablettarna. 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 [¹⁴C]-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 ökringar 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 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.

Läkemedelsinteraktioner

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 och 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.

Metformin

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

Allmäntoxicitet

Ertugliflozin

Studier av allmäntoxicitet med repeterade perorala doser utfördes på mus, råtta och hund i upp till 13, 26 respektive 39 veckor.

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

Karcinogenes

Ertugliflozin

I den tvååriga karcinogenicitetsstudien på mus administrerades ertugliflozin med oral sond i doser på 5, 15 och 40 mg/kg/dag. Inga ertugliflozinrelaterade neoplastiska fynd gjordes vid doser på upp till 40 mg/kg/dag (cirka 41 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag baserat på AUC). I den tvååriga karcinogenicitetsstudien på råtta administrerades ertugliflozin med oral sond i doser på 1,5, 5 och 15 mg/kg/dag.

Ertugliflozinrelaterade neoplastiska fynd inkluderade en ökad incidens av benigna feokromocytomer i binjuremärken hos hanråtta vid 15 mg/kg/dag. Detta fynd tillskrevs kolhydratmalabsorption som ledde till förändrad kalciumhomeostas och ansågs inte vara relevant för människan. Nivån utan observerad effekt (NOEL) för neoplasia var 5 mg/kg/dag (cirka 16 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag).

Metformin

Långvariga karcinogenicitetsstudier har utförts på råtta (doseringsduration på 104 veckor) och mus (doseringsduration på 91 veckor) vid doser till och med 900 mg/kg/dag respektive 1 500 mg/kg/dag. Båda dessa doser är cirka fyra gånger högre än den högsta rekommenderade dagliga dosen på 2 000 mg till människa baserat på kroppsytan. Inga tecken på att metformin är karcinogent påvisades hos varken han- eller honmöss. Inte heller observerades någon tumorigen potential hos metformin i hanråtta. Emellertid observerades en ökad incidens av benigna stromala polyper i livmodern hos 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 råtta gavs han- och honråttor ertugliflozin vid 5, 25 och 250 mg/kg/dag. Inga effekter på fertiliteten observerades vid 250 mg/kg/dag (cirka 386 gånger den obundna exponeringen hos människa vid MRHD på 15 mg/dag baserat på jämförelser av AUC). Ertugliflozin hade ingen negativ påverkan på utvecklingen hos råtta och kanin vid maternella exponeringar som var 239 respektive 1 069 gånger exponeringen hos människa vid den högsta kliniska dosen på 15 mg/dag, baserat på AUC. Vid en maternellt toxisk dos till råtta (250 mg/kg/dag) observerades lägre 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 postnatale utvecklingsstudien observerades minskad postnatal tillväxt och utveckling hos råttor som givits ertugliflozin på gestationsdag 6 till laktationsdag 21 i doser på ≥ 100 mg/kg/dag (cirka 239 gånger exponeringen hos människa vid den högsta kliniska dosen på 15 mg/dag, baserat på AUC). Könsmognaden försenades hos båda könen vid 250 mg/kg/dag (cirka 620 gånger MRHD på 15 mg/dag, baserat på AUC).

När ertugliflozin administrerades till unga råttor från den 21:a postnatale 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 råttor respektive kanin. Bestämningen av koncentrationer i foster visade en partiell placentabarriär mot metformin.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

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

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

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter och Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Karnaubavax (E903)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Ertugliflozin

Miljörisk: Användning av ertugliflozin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Ertugliflozin bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Ertugliflozin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.00013 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.96 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA) (Ref I)

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Reference III)

EC₅₀ 72h = 77 mg/L (growth rate)

NOEC 72h = 50 mg/L

Crustacean, water flea (Daphnia magna) (OECD 211) (Ref. III)

Chronic toxicity

NOEC 21d = 2.14 mg/L

No effects noted for any endpoint (survival, reproduction, growth)

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas) (OECD 210) (Ref. III)

Chronic toxicity

NOEC 32d = 1 mg/L

No effects noted for any endpoint (hatching, survival, growth)

PNEC = 100 µg/L (1 mg/L/ 10 based on the most sensitive NOEC for the fathead minnow and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.00013/100 = 1.3E-06$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of ertugliflozin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation studies

Sludge Die-Away (OECD 314B) (Ref. III)

Ultimate biodegradation (CO_2 evolution) 40.8% in 28 days

25.3% remaining with solids at day 28

Loss of parent DT_{50} 0.7 hours

Loss of parent DT_{90} 2.31 hours

A 28-day sludge die-away study was conducted using radiolabelled test material, to determine the potential for ertugliflozin to undergo both primary and ultimate degradation during the wastewater treatment process. Measured $^{14}CO_2$ levels demonstrated removal of ertugliflozin by ultimate degradation or mineralization; cumulative $^{14}CO_2$ produced was 30.1% of the initial applied radioactivity (AR) at day 2, and 40.8% by test termination at day 28. In the biotic treatment, 94.2% AR was recovered at the 1 minute sampling interval, with 74.3% attributed to parent (ertugliflozin). Degradation of ertugliflozin continued, resulting in 1.5% AR and 0.2% AR attributed to parent at 8 hours and at test termination (day 28), respectively. Primary degradation of ertugliflozin resulted in the formation of 2 major transformation products. One relatively more polar transformation product reached a maximum of 35.2% of the initial AR at 5 hours, and declined to 2.2% by day 2. The second and relatively less polar transformation product, reached a maximum of 26.6% of AR by 1 hour, declining to 1.2% by 12 hours. The DT_{50} for ertugliflozin was

determined to be 0.7 hours. The DT_{50} values for the two transformation products were determined to be 24.4 hours for the more polar product, and 1.59 hours for the less polar product.

Biodegradation in Surface Water (OECD 309) (Ref. III)

Ultimate biodegradation (CO_2 evolution) 36.7% in 28 days

24.5% remaining with solids at day 28

Parent - DT_{50} 0.55 days, DT_{90} 1.83 days

A 28-day study of the biodegradation of ertugliflozin in Brandywine Creek surface water containing approximately 8 g/L total suspended solids (TSS), was conducted. Disappearance of parent from the water-suspended solids system as a result of primary degradation, with 3.4% parent remaining by day 2, was reported. The formation of several minor transformation products (TPs), present at < 7% each, and 1 major, less polar TP, identified as TP5 was observed. TP5 reached a peak concentration of 56.8% by day 2 and decreased to 3% by day 21. Approximately 37% mineralization was observed by day 28. The DT_{50} and DT_{90} values for parent were 0.55 days and 1.83 days, respectively. The major transformation product DT_{50} and DT_{90} values were 4.66 days and 15.5 days, respectively.

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. III)

Mineralization 29.9% – 45.1% at 100 days

Aqueous Dissipation Rate 11.4 and 14.8 days (DT_{50} water)

Total System Disappearance Rate 21.2 and 26.6 days (DT_{50})

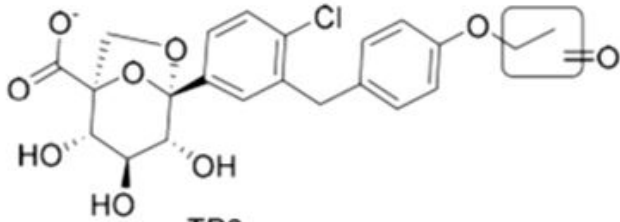
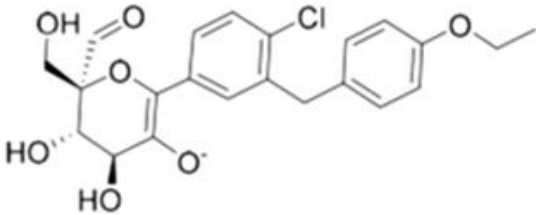
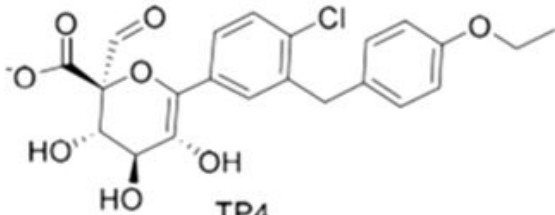
A 100-day study of the aerobic transformation of ertugliflozin was conducted in two aquatic-sediment systems, Brandywine Creek and Choptank River. Test systems were dosed with 129.9 µg of ¹⁴C-labeled ertugliflozin per test chamber. Test systems were incubated at approximately 20 °C for up to 100 days. Aerobic conditions were maintained by gently bubbling a stream of air through the water layers in each test vessel. Effluent gases were passed through trap vials containing ethylene glycol to trap volatile organic compounds, and trap vials containing alkali solutions to trap evolved carbon dioxide. Duplicate test chambers of each type were sacrificed for transformation analyses immediately after test substance application and on days 7, 14, 28, 56, and 100. Overlying water layers, sediment extracts and sediment solids were analyzed separately for total radioactivity by liquid scintillation counting (LSC).

The mineralization or ultimate biodegradation observed in the Brandywine and Choptank water-sediment systems over 100 days was 29.9% and 45.1%, respectively. Water layers and sediment extracts were analyzed by HPLC/β-RAM for parent test substance and radio-labeled transformation products. Ertugliflozin rapidly dissipated from the water layer to the sediment layer resulting in aqueous dissipation DT₅₀ values of 11.4 and 14.8 days in the two systems tested. Maximum quantities of total transformation products in the water layers were detected on day 28, and accounted for 24.6% and 30.0% of AR. At test termination (day 100), total transformation products in the water layers accounted for 9.9% of AR in Choptank River and 2.2% of AR in Brandywine Creek.

Aqueous layer transformation product identification was performed on day 7 and day 28 water samples from the Choptank and Brandywine systems, respectively. TP5 was the predominant transformation product in the day 7 sample from the Choptank (Table 1). At day 28, the predominant transformation products detected in the water layer extracts from the Brandywine system were TP4 and TP5. Minor transformation products present at < 10% each were not identified.

Peak concentrations of ertugliflozin were detected on day 14 in the sediment extracts from the Choptank River (19.3%) and Brandywine Creek (32.4%). At test termination, the amount of ertugliflozin present in the sediments decreased to 3.8% (Choptank River) and 8.5% (Brandywine Creek). The sediment DT_{50} values for ertugliflozin in the two systems tested were 7.0 and 26.1 days and the DT_{90} values were 23.4 and 86.6 days. The fraction of non-extractable, irreversibly bound residues in the Choptank River and Brandywine Creek sediments at test termination were 30.5% and 51.5%, respectively. DT_{50} and DT_{90} values for ertugliflozin in the total water-sediment systems were determined to be 21.2 days and 70.2 days in Choptank River, and 26.6 days and 88.5 days in Brandywine Creek, respectively. The calculated DT_{50} values for the disappearance of the primary, less polar transformation product (TP5) from the total test systems evaluated were 24.8 and 3.5 days.

Table 1. Structures of major ertugliflozin transformation products identified in sludge and sediment¹¹

Structure
 TP2 m/z 463.0801
 TP5 m/z 433.1060
 TP4 m/z 447.0852

Justification of chosen degradation phrase:

Since half-life < 32 days for total system, ertugliflozin is degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref. III)

Log D = 2.47 at pH 7

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log D < 4, ertugliflozin has low potential for bioaccumulation.

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2023 (data 2022)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- III. Pfizer, 2017. "Environmental Risk Assessment for Ertugliflozin", 24 May 2017.

Miljöinformationen för metformin är framtagen av företaget Novartis för Eucreas®, Icandra, Zomarist

Miljörisk: Användning av metformin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metformin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Metformin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Disclaimer:

With the exception of the literature studies and the Novartis Core data sheet, all studies used in this Environmental Assessment are the property of Janssen. Novartis has been authorised by Janssen to use the study reports for the purpose of contributing to the Swedish www.fass.se database.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 186664.64 \cdot 100$$

$$\text{PEC} = 25.57 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 186664.64 kg metformin hydrochloride (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae (Pseudokirchneriella subspicata) (OECD201)

(Springborn Smithers Study No. 13751.6179):

EC50 72 h (growth rate) > 99.0 mg/L

NOEC = 99.0 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 64.0 mg/L (EC Test Guideline 92/69/EEC C.2) (Cleuvers 2003)

EC₅₀ 48 h (immobilisation) > 110 mg/L (OECD 202) (Springborn Smithers Study No. 13751.6180)

Chronic toxicity

NOEC 21 days = 100.0 mg/L (OECD 211) (Smithers Viscient AG Study #1149.001.230)

Fish:

Acute toxicity (*Danio rerio*, zebrafish)

LC50 96 h (mortality) > 110.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD203) (Springborn Smithers Study No.13751.6181)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 32 days = 10.3 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (Smithers Viscient AG Study # 1149.001.122)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h > 750 mg/L

NOEC = 1.5 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Smithers Viscient Study No. 13674.6228)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days ≥ 100 mg/kg; no effect up to the highest concentration tested (OECD 218) (Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173)

PNEC derivation:

PNEC = 1030 µg/L

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for chronic toxicity in fish has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 25.57 \mu\text{g/L} / 1030 \mu\text{g/L} = 0.025$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of metformin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

35.5 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301B). (Smithers Viscient Study No. 13674.6229)

Simulation studies:

DT_{50} (total system) = 43.0 – 53.0 days (OECD 308, 101 days).

(Smithers Viscient Study No. 13674.6233)

At each sampling interval, the samples from each test system were separated into water and sediment fractions. The Day 0 and Day 3 sediment samples were extracted once with acetonitrile and once with acetonitrile:purified reagent water (80:20, v:v). The Day 3 samples were extracted two additional times with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of four extractions. The Day 14 to Day 101 samples were extracted once with acetonitrile and twice with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of three extractions.

Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems. The cumulative amount of evolved $^{14}\text{CO}_2$ was 18.0% of applied radioactivity (AR) and 2.2% AR for the two test systems at Day 101. Evidence of primary biodegradation was observed for [^{14}C] metformin hydrochloride in the aerobic water/sediment test samples. Several minor regions of radioactivity were observed in some of the chromatograms for both aquatic sediment systems. In all cases, these peaks represented less than 10% of the applied radioactivity and were not considered further.

Justification of chosen degradation phrase:

According to the pass criteria for OECD308 studies, metformin can be classified as 'Metformin is slowly degraded in the environment' (DT_{50} for total system ≤ 120 days).

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P = -2.48$ (OECD107) (Smithers Viscient Study No. 13674.6227)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, metformin has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin hydrochloride is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion. Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with

a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution. (Eucreas[®], Novartis Core data sheet, 2016)

PBT/vPvB assessment

Metformin cannot be considered a potential PBT substance, as it is neither persistent, nor has potential for bioaccumulation or toxicity in aquatic organisms.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- Springborn Smithers Study No. 13751.6179. Final report: 07 January 2011. Metformin Hydrochloride – 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline #201 and the Official Journal of the European Communities L220/36, Method C.3
- Cleuvers, M. (2003), Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. Tox. Letts. 2003, 142, pp.185-194.
- Springborn Smithers Study No. 13751.6180. Final report: 11 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Water Fleas, (*Daphnia magna*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline #202 and The Official Journal of the European Communities L142/456, Method C.2

- Smithers Viscient AG Study #1149.001.230. Final report: 14 December 2011. Metformin HCl: Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under semi-static conditions
- Springborn Smithers Study No.13751.6181. Final report: 14 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Zebra Fish (*Brachydanio rerio*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline Number 203 and The Official Journal of the European Communities L 142/446, Method C.1
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.122. Final report: 15 December 2011. Metformin HCl: Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) under Flow-through Conditions
- Smithers Viscient Study No. 13674.6228. Final report: 06 March 2012. Metformin Hydrochloride - Activated Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173. ¹⁴C-Metformin HCl: Chronic toxicity test with midge larvae (*Chironomus riparius*) in a water/sediment system. Final report: 14 December 2011.
- Smithers Viscient Study No. 13674.6229. Final report: 03 November 2011. Metformin hydrochloride - Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Method 301B (CO₂ Evolution Test)
- Smithers Viscient Study No. 13674.6233. Final report: 29 December 2011. [¹⁴C]Metformin Hydrochloride - Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308
- Smithers Viscient Study No.13674.6227. Final report: 3 November 2011. Metformin Hydrochloride - Determining the

Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Flask-Shaking Method Following OECD Guideline 107

- Eucreas[®] (vildagliptin metformin fixed combination), Novartis Core data sheet, Version 3.0, 28 November 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

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, tillhandahålls ej

196 tablett(er) blister, tillhandahålls ej

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 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, tillhandahålls ej

196 tablett(er) blister, tillhandahålls ej

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 ej