

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Beige, 18 x 10 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «2.5/850» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «2.5/1000» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkebrune, 18 x 10 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «7.5/850» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

Røde, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «7.5/1000» på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Segluromet er indisert til voksne til behandling av diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:

- hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med maksimal tolerert dose av metformin alene
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen ertugliflozin og metformin som separate tabletter.

Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for studieresultater med hensyn på behandlingskombinasjoner, effekter på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og de undersøkte populasjonene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] $\geq$ 90 ml/min)

Anbefalt dose er én tablett to ganger daglig. Dosen bør tilpasses individuelt på bakgrunn av pasientens nåværende behandlingsregime, effekt og tolerabilitet ved bruk av anbefalt daglig dose på 5 mg eller 15 mg ertugliflozin, uten å overstige maksimal anbefalt daglig dose metformin.

Hos pasienter med volumdepleksjon er det anbefalt å korrigere denne tilstanden før oppstart med Segluromet (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin (enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes)

Anbefalt startdose med Segluromet bør tilsvare ertugliflozin 2,5 mg to ganger daglig (daglig dose på 5 mg) og en dose metformin som tilsvarer dosen som allerede brukes. Hos pasienter som tolererer en total daglig dose med ertugliflozin 5 mg, kan dosen økes til en total daglig dose med ertugliflozin på 15 mg dersom det er behov for ytterligere glykemisk kontroll.

For pasienter som går over fra separate tabletter med ertugliflozin og metformin

Pasienter som går over fra separate tabletter med ertugliflozin (total daglig dose 5 mg eller 15 mg) og metformin til Segluromet, bør få samme daglige dose med ertugliflozin og metformin som allerede tas, eller den nærmeste behandlingsmessig riktige dosen av metformin.

Når Segluromet brukes i kombinasjon med insulin eller en insulinsekretagog, kan det være behov for en lavere dose med insulin eller insulinsekretagog for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Glemt dose

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør den tas så snart pasienten husker det. Pasienter skal ikke ta to doser med Segluromet samtidig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør vurderes før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre bør nyrefunksjonen vurderes hyppigere, f.eks. hver 3.–6. måned (se pkt. 4.4).

Oppstart med dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter med GFR mindre enn 45 ml/min (se pkt. 4.4).

Fordi den glykemisk senkende effekten av ertugliflozin er nedsatt hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bør tillegg av andre antihyperglykemiske legemidler vurderes ved behov for ytterligere glykemisk kontroll (se pkt. 4.4).

Den maksimale daglige dosen av metformin bør fordeles på 2–3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Segluomet er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	Maksimal daglig dose er 3 000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Maksimal daglig dose er 15 mg. Start med 5 mg. Opptitrer til 15 mg ved behov for glykemisk kontroll.
45-59	Maksimal daglig dose er 2 000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 15 mg. Start med 5 mg. Opptitrer til 15 mg ved behov for glykemisk kontroll.
30-44	Maksimal daglig dose er 1 000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Behandlingsstart er ikke anbefalt.
< 30	Metformin er kontraindisert.	Ikke anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Segluomet er kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre

Eldre pasienter er mer utsatt for å få nedsatt nyrefunksjon. Som følge av at unormale endringer i nyrefunksjonen kan inntreffe etter oppstart med ertugliflozin, og at metformin er kjent for i stor grad å bli utskilt via nyrene, bør Segluomet brukes med forsiktighet hos eldre. Det er nødvendig å vurdere nyrefunksjonen regelmessig for å bidra til å forebygge laktacidose, som er sett i sammenheng med bruk av metformin, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4). Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør tas i betraktning (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Segluomet hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Segluromet bør tas oralt to ganger daglig sammen med mat for å redusere gastrointestinale bivirkninger sett i sammenheng med metformin. Ved svelgevansker kan tabletten deles eller knuses, da dette er en tablett med direkte frisetting.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose [DKA])
- diabetisk prekoma
- alvorlig nyresvikt (GFR mindre enn 30 ml/min), terminal nyresykdom (ESRD) eller pasienter på dialyse (se pkt. 4.4)
- akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, som:
 - dehydrering
 - alvorlige infeksjoner
 - sjokk
- akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, som:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt
 - nylig myokardinfarkt
 - sjokk
- nedsatt leverfunksjon
- akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Segluromet skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1. Det kan øke risikoen for diabetisk ketoacidose (DKA) hos disse pasientene.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler [NSAIDs]), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Administrering av jodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Segluromet skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av ertugliflozin på glykemisk kontroll er avhengig av nyrefunksjonen. Den glykemiske effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og trolig fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Segluromet skal ikke initieres hos pasienter med GFR mindre enn 45 ml/min. Segluromet skal seponeres når GFR er vedvarende mindre enn 45 ml/min.

GFR bør vurderes før behandlingsstart og deretter regelmessig (se pkt. 4.2). Hyppigere monitorering av nyrefunksjonen er anbefalt hos pasienter med GFR mindre enn 60 ml/min. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR mindre enn 30 ml/min og behandlingen bør midlertidig avsluttes ved tilstedeværelse av tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Kirurgi

Segluromet må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Hypotensjon/volumdepleksjon

Ertugliflozin forårsaker osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter oppstart med Segluromet (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR mindre enn 60 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) mindre enn 60 ml/min), hos eldre pasienter (≥ 65 år), hos pasienter som behandles med diuretika, eller hos pasienter som behandles med antihypertensiver og tidligere har hatt hypotensjon. Før oppstart med Segluromet bør volumstatus vurderes og korrigeres hvis indisert. Pasienten bør kontrolleres for tegn og symptomer etter behandlingsstart.

Som følge av virkningsmekanismen induserer ertugliflozin osmotisk diurese, øker serumkreatinin og reduserer eGFR. Økning i serumkreatinin og reduksjon av eGFR var større hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8).

Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom) er nøye overvåkning av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorietester inkludert hematokritt) og elektrolytter anbefalt hos pasienter som får ertugliflozin. Midlertidig avbrudd i behandlingen bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av DKA, inkludert livstruende og dødelige tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med natriumglukose-kotransportør 2 (SGTL2)-hemmere, inkludert ertugliflozin. I noen tilfeller var tilstanden atypisk med bare moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av ertugliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominalsmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal

umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivå.

Behandling med Segluromet skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med Segluromet kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med Segluromet bør pasientens anamnese vurderes for faktorer som kan predisponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha høyere risiko for DKA, inkluderer pasienter med lav reserve av funksjonelle betaceller (f.eks. pasienter med type 2-diabetes og lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov som følge av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmere hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er identifisert og løst.

Sikkerhet og effekt av Segluromet hos pasienter med type 1-diabetes er ikke fastslått, og Segluromet skal ikke brukes til behandling av pasienter med type 1-diabetes. Begrensede data fra kliniske studier tyder på at DKA forekommer med frekvensen «vanlig» hos pasienter med type 1-diabetes som behandles med SGLT2-hemmere.

Amputasjoner av underekstremiteter

I en kardiovaskulær, utfallslangtidsstudie, VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), en studie hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom, ble ikke-traumatiske amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) rapportert med en insidens på 2 % (0,57 pasienter med hendelser per 100 pasientår), 2,1 % (0,60 pasienter med hendelser per 100 pasientår) og 1,6 % (0,47 pasienter med hendelser per 100 pasientår) for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebogrupper. Andelen amputasjoner av underekstremiteter var 0,75 og 0,96 versus 0,74 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og ertugliflozin 15 mg versus placebo. Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier ved type 2 diabetes mellitus med SGLT2-hemmere. Det er ikke kjent om dette utgjør en klasseeffekt. Det er viktig at pasienter med diabetes får råd om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Hypoglykemi ved samtidig behandling med insulin og insulinsekretagoger

Ertugliflozin kan øke risikoen for hypoglykemi ved bruk sammen med insulin og/eller en insulinsekretagog, som er kjent for å forårsake hypoglykemi (se pkt. 4.8). Det kan derfor være nødvendig med en lavere dose insulin eller insulinsekretagog for å minimere risikoen for hypoglykemi ved bruk sammen med Segluromet (se pkt. 4.2 og 4.5).

Genitale soppinfeksjoner

Ertugliflozin øker risikoen for genitale soppinfeksjoner. I kliniske studier med SGLT2-hemmere var det høyere sannsynlighet for at pasienter med genitale soppinfeksjoner i anamnesen og uomskårede menn utviklet genitale soppinfeksjoner (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes og behandles hensiktsmessig.

Urinveisinfeksjoner

Utskillelse av glukose i urinen kan være forbundet med økt risiko for urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.8). Midlertidig stopp i behandlingen med ertugliflozin bør vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) har blitt rapportert etter markedsføring hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter skal rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, skal Segluomet seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Eldre

Eldre pasienter kan ha økt risiko for volumdepleksjon og nedsatt nyrefunksjon. Pasienter i alderen 65 år og eldre behandlet med ertugliflozin hadde høyere insidens av bivirkninger relatert til volumdepleksjon sammenlignet med yngre pasienter. Risikoen for laktacidose sett i sammenheng med bruk av metformin økte med pasientens alder fordi eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon. I en kardiovaskulær, utfallslangtidsstudie, VERTIS CV, var sikkerhet og effekt tilsvarende hos pasienter i alderen 65 år og eldre sammenlignet med pasienter under 65 år (se pkt. 4.2 og 4.8). Vurder nyrefunksjonen hyppigere hos eldre pasienter.

Hjertesvikt

Det er ingen erfaring fra kliniske studier med ertugliflozin i New York Heart Association (NYHA) klasse IV.

Laboratorieevaluering av urin

På grunn av virkningsmekanismen til ertugliflozin vil pasienter som tar Segluome teste positivt for glukose i urinen. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Interferens med 1,5-anhydroglusitol (1,5-AG)-test

Det er ikke anbefalt å overvåke glykemisk kontroll ved bruk av 1,5-AG-test fordi måling av 1,5-AG er upålitelig i vurderingen av glykemisk kontroll hos pasienter som tar legemidler som inneholder en SGLT2-hemmer. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Vitamin B₁₂-mangel

Metformin kan redusere serumnivåer av vitamin B₁₂. Risikoen for lave vitamin B₁₂-nivåer øker med økende metformindose, behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med risikofaktorer som er kjent for å forårsake vitamin B₁₂-mangel. Ved mistanke om vitamin B₁₂-mangel (som anemi eller nevropati), skal serumnivåer av vitamin B₁₂ overvåkes. Regelmessig overvåking av vitamin B₁₂ kan være nødvendig hos pasienter med risikofaktorer for vitamin B₁₂-mangel. Metforminbehandlingen bør fortsette så lenge det tolereres og ikke er kontraindisert og egnet behandling for vitamin B₁₂-mangel gis i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke vært gjennomført farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier med Segluromet. Slike studier er imidlertid gjennomført med ertugliflozin og metformin, de individuelle virkestoffene i Segluromet.

Ertugliflozin

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Ertugliflozin kan øke den diuretiske effekten av diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinsekretagoger

Insulin og insulinsekretagoger, som sulfonylureapreparater, forårsaker hypoglykemi. Ertugliflozin kan øke risikoen for hypoglykemi når det brukes sammen med insulin og/eller en insulinsekretagog. Lavere dose av insulin eller en insulinsekretagog kan derfor være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når de brukes i kombinasjon med Segluromet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til ertugliflozin

Den primære clearance-mekanismen til ertugliflozin er metabolisme gjennom UGT1A9 og UGT2B7.

Interaksjonsstudier med enkeltdose-design gjennomført hos friske frivillige tyder på at farmakokinetikken til ertugliflozin ikke forandres av sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin.

Administrering av flere doser rifampicin (en uridin-5-difosfatglukuronosyltransferase [UGT]- og cytochrome P450 [CYP]-induser) reduserte arealet under konsentrasjon-tid-kurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) for ertugliflozin med henholdsvis 39 % og 15 %. Denne reduksjon i eksponering er ikke ansett å være klinisk relevant, og dosejustering er derfor ikke anbefalt. Det er ikke forventet noen klinisk relevante effekter med andre indukere (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Påvirkningen av UGT-hemmere på farmakokinetikken til ertugliflozin er ikke klinisk undersøkt, men en potensiell økning i ertugliflozineksponering på grunn av UGT-hemming er ikke vurdert å ha noen klinisk relevans.

Effekter av ertugliflozin på farmakokinetikken til andre legemidler

Interaksjonsstudier gjennomført hos friske frivillige tyder på at ertugliflozin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sitagliptin, metformin og glimepirid.

Samtidig administrering av simvastatin med ertugliflozin resulterte i en økning i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis 24 % og 19 % for simvastatin, og en økning i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis 30 % og 16 % for simvastatinsyre. Mekanismen bak de små økningene i simvastatin og simvastatinsyre er ukjent, og medieres ikke via organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemming ved ertugliflozin. Økningene er ikke ansett å være av klinisk betydning.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Segluromet må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklo-oksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Organiske kationtransportører (OCT)

Metformin er et substrat for både OCT1- og OCT2-transportører.

Metformin gitt sammen med:

- OCT1-hemmere (som verapamil) kan redusere effekten av metformin.
- OCT1-indusere (som rifampicin) kan øke gastrointestinal absorpsjon og effekt av metformin.
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere renal eliminasjon av metformin og dermed føre til økt plasmakonsentrasjon av metformin.
- Både OCT1- og OCT2-hemmere (som krizotinib, olaparib) kan endre effekt og renal eliminasjon av metformin.

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av disse legemidlene med metformin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke. Om nødvendig kan dosejustering av metformin overveies da OCT-hemmere/indusere kan endre effekten av metformin.

Glukokortikoider (gitt ved systemisk og lokal administrasjon), beta-2-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk effekt. Pasienten må informeres, og blodsukkermonitorering må utføres oftere, særlig i starten av behandlingen med slike legemidler. Om nødvendig justeres dosen av det antihyperglykemiske legemidlet under behandlingen med andre legemidler og ved seponering av disse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av Segluromet hos gravide kvinner.

En begrenset mengde data antyder at bruk av metformin hos gravide kvinner ikke er forbundet med en økt risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøk med metformin indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryonal eller føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se også pkt. 5.3).

Det er begrenset mengde data på bruk av ertugliflozin hos gravide kvinner. Basert på resultater fra dyrestudier kan ertugliflozin påvirke renal utvikling og modning (se pkt. 5.3). Segluromet bør derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om forekomsten av ertugliflozin i morsmelk hos mennesker, effekt på spedbarn som ammes, eller effekt på melkeproduksjon. Metformin gjenfinnes i morsmelk hos mennesker. Ertugliflozin og metformin gjenfinnes i melk til lakterende rotter. Ertugliflozin hadde effekt på avkom fra lakterende rotter.

Farmakologisk medierte effekter ble observert hos juvenile rotter behandlet med ertugliflozin (se pkt. 5.3). Da modningen av humane nyrer skjer *in utero* og i løpet av de første 2 leveårene, når eksponering via amming kan forekomme, kan risiko for nyfødte/spedbarn ikke utelukkes. Segluromet skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier på effekten av Segluromet på fertilitet hos mennesker. Det er ikke observert effekt av ertugliflozin eller metformin på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Segluromet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot risikoen for hypoglykemi når Segluromet brukes sammen med insulin eller en insulinsekretagog, og den økte risikoen for bivirkninger relatert til volumdepleksjon, som postural svimmelhet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ertugliflozin og metformin

Sikkerheten ved samtidig administrering av ertugliflozin og metformin har vært vurdert hos 1 083 pasienter med diabetes mellitus type 2, som ble behandlet i 26 uker i en samling av 2 placebokontrollerte studier: ertugliflozin gitt som tillegg til metformin og ertugliflozin gitt som tillegg til metformin og sitagliptin (se pkt. 5.1). Insidens og type bivirkninger i disse to kliniske studiene svarte til bivirkningene sett med de individuelle monoterapiene ertugliflozin og metformin, som beskrevet i tabell 1.

Ertugliflozin

Sikkerhet og tolerabilitet av ertugliflozin ble vurdert i 7 placebo- eller aktivt kontrollerte studier med totalt 3 409 pasienter med type 2 diabetes mellitus behandlet med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg. Sikkerhet og tolerabilitet av ertugliflozin er i tillegg vurdert i VERTIS CV (se pkt. 5.1) hos pasienter med type 2 diabetes og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom. Totalt 5 493 pasienter ble behandlet med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 2,9 år.

Samlede placebokontrollerte studier

Den primære sikkerhetsvurderingen ble gjort i en samling av tre placebokontrollerte studier med 26 ukers varighet. Ertugliflozin ble brukt som monoterapi i en studie og som tilleggsbehandling i to studier (se pkt. 5.1). Dataene viser eksponering av ertugliflozin hos 1 029 pasienter med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på ca. 25 uker. Pasientene fikk ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eller placebo (N=515) en gang daglig.

Bivirkningene som ble rapportert som mest vanlige i det kliniske programmet var urinveisinfeksjoner, vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner. Alvorlig DKA forekom sjelden (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene listet opp under er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. I hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med avtagende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger fra placebo- og aktivt komparatorkontrollerte kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Urinveisinfeksjoner ^{†,1} Vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner ^{*,†,1}
Vanlige	Candidabalanitt og andre genitale soppinfeksjoner hos menn ^{*,†,1}
Ikke kjent	Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi ^{*,†,1} , vitamin B ₁₂ -reduksjon/mangel ^{*,2}
Sjeldne	DKA ^{*,†,1}
Svært sjeldne	Laktacidose ^{*,2}
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Smaksforstyrrelse ²
Karsykdommer	
Vanlige	Volumdepleksjon ^{*,†,1}
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Gastrointestinale symptomer ^{§,2}
Sykdommer i lever og galleveiers	
Svært sjeldne	Hepatitt ² , unormal leverfunksjonstest ²
Hud- og underhudssykdommers	
Svært sjeldne	Erytem ² , pruritus ² , urtikaria ²
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Økt urinering ^{†,1}
Mindre vanlige	Dysuri ¹ , økt blodkreatinin / redusert glomerulær filtrasjonshastighet ^{†,1}
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Vulvovaginal pruritus ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tørste ^{#,1}
Undersøkelser	
Vanlige	Endrede serumlipider ^{b,1} , økt hemoglobin ^{b,1} , økt BUN ^{a,1}

¹ Bivirkninger av ertugliflozin.

² Bivirkninger av metformin.

* Se pkt. 4.4.

† For ytterligere informasjon, se avsnittene under.

§ Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og tap av appetitt forekommer oftest ved behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfeller.

¶ Inkluderer: pollakiuri, sykelig trang til vannlating («micturition urgency»), polyuri, økt urinmengde og nokturni.

Inkluderer: tørste og polydipsi.

^b Gjennomsnittlige prosentvise forandringer fra baseline for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg sammenlignet med placebo var: for low-density lipoprotein (LDL)-kolesterol 5,8 % og 8,4 % sammenlignet med 3,2 %; for total kolesterol 2,8 % og 5,7 % sammenlignet med 1,1 %, og for high-density lipoprotein (HDL)-kolesterol 6,2 % og 7,6 % sammenlignet med 1,9 %. Median prosentvise forandringer i triglyserider fra baseline for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg sammenlignet med placebo var -3,9 % og -1,7 % sammenlignet med 4,5 %.

^ß Andelen pasienter som hadde minst 1 økning i hemoglobin > 2,0 g/dl, var høyere i gruppene som fikk ertugliflozin 5 mg og 15 mg (henholdsvis 4,7 % og 4,1 %), sammenlignet med placebogruppen (0,6 %).

^à Andelen pasienter med enhver forekomst av blod urea nitrogen/karbamid i blodet (BUN)-verdier ≥ 50 % økning og verdi > ULN var numerisk høyere i gruppen som fikk ertugliflozin 5 mg, og høyere i gruppen som fikk ertugliflozin 15 mg (henholdsvis 7,9 % og 9,8 %), i forhold til placebogruppen (5,1 %).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ertugliflozin

Volumdepleksjon

Ertugliflozin forårsaker osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum og bivirkninger relatert til volumdepleksjon. I de samlede placebokontrollerte studiene var insidensen av bivirkninger relatert til volumdepleksjon (dehydrering, postural svimmelhet, presynkope, synkope, hypotensjon og ortostatisk hypotensjon) lav (< 2 %), og den var ikke vesentlig forskjellig mellom gruppene som fikk ertugliflozin og placebo. I undergruppeanalysen i den større samlingen av fase 3-studier hadde pasienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m², pasienter ≥ 65 år og pasienter som fikk diuretika, høyere insidens av volumdepleksjon i ertugliflozingruppen sammenlignet med komparatorgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4). Hos pasienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² var insidensen henholdsvis 5,1 %, 2,6 % og 0,5 % i gruppene som fikk ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og komparator, og hos pasienter med eGFR 45 til < 60 ml/min/1,73 m² var insidensen henholdsvis 6,4 %, 3,7 % og 0 %.

Hypoglykemi

I de samlede placebokontrollerte studiene var insidensen av dokumentert hypoglykemi økt for ertugliflozin 5 mg og 15 mg (5 % og 4,5 %) sammenlignet med placebo (2,9 %). I denne populasjonen var insidensen av alvorlig hypoglykemi 0,4 % i hver av gruppene. Da ertugliflozin ble brukt som monoterapi, var insidensen av hypoglykemi 2,6 % i begge ertugliflozingruppene og 0,7 % i placebogruppen. Ved bruk som tillegg til metformin var insidensen av hypoglykemi 7,2 % i gruppen som fikk ertugliflozin 5 mg, 7,8 % i gruppen som fikk ertugliflozin 15 mg, og 4,3 % i placebogruppen.

Da ertugliflozin ble lagt til metformin og sammenlignet med sulfonylurea, var insidensen av hypoglykemi høyere for sulfonylurea (27 %) sammenlignet med ertugliflozin (5,6 % og 8,2 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg og 15 mg).

I substudiene til VERTIS CV, når ertugliflozin ble gitt i tillegg til insulin med eller uten metformin, var insidensen av dokumentert hypoglykemi 39,4 %, 38,9 % og 37,5 % ved bruk av henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Når ertugliflozin ble gitt i tillegg til en sulfonylurea var insidensen av hypokalemi 7,3 %, 9,3 % og 4,2 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Når ertugliflozin ble gitt i tillegg til metformin og en sulfonylurea var insidensen av

hypokalemi 20 %, 26,5 % og 14,5 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som tok insuliner, sulfonylurea eller meglitinider som grunnbehandling, var insidensen av dokumentert hypoglykemi 36 %, 27 % og 36 % for henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Diabetisk ketoacidose

I VERTIS CV ble ketoacidose identifisert hos 19 (0,3 %) pasienter behandlet med ertugliflozin og hos 2 (0,1 %) pasienter behandlet med placebo. Gjennom 7 andre kliniske fase 3-studier i utviklingsprogrammet for ertugliflozin ble ketoacidose identifisert hos 3 (0,1 %) pasienter behandlet med ertugliflozin og hos 0 (0 %) av pasienter behandlet med komparator (se pkt. 4.4).

Økt blodkreatinin / redusert glomerulær filtrasjonshastighet og nyrerelaterte bivirkninger

Initiell økning i gjennomsnittlig kreatinin og reduksjon i gjennomsnittlig eGFR hos pasienter som var behandlet med ertugliflozin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ved baseline hadde større gjennomsnittlige forandringer, som ikke gikk tilbake til utgangsverdi ved uke 26. Disse forandringene reverserte etter avsluttet behandling.

I VERTIS CV ble behandling med ertugliflozin assosiert med en initiell nedgang i gjennomsnittlig eGFR (ved uke 6, -2,7, -3,8 og -0,4 ml/min/1,73 m² i gruppene som fikk henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo) etterfulgt av en økning mot baseline. Langtidsbehandling med ertugliflozin var assosiert med en langsommere nedgang i eGFR sammenlignet med placebo (frem til uke 260).

I VERTIS CV var insidensen av nyrerelaterte bivirkninger (f.eks. akutt nyreskade, nedsatt nyrefunksjon, akutt prerenal svikt) 4,2 %, 4,3 % og 4,7 % hos pasienter behandlet med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo i den generelle populasjonen og 9,7 %, 10 % og 10,2 % hos pasienter behandlet med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo blant pasienter med eGFR fra 30 til mindre enn 60 ml/min/1,73 m².

Genitale soppinfeksjoner

I samlingen av tre placebokontrollerte kliniske studier forekom genitale soppinfeksjoner hos kvinner (f.eks. genital candidiasis, genital soppinfeksjon, vaginal infeksjon, vulvitt, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mykotisk infeksjon, vulvovaginit) hos henholdsvis 9,1 %, 12 % og 3 % av kvinnene behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Hos kvinner ble behandlingen avsluttet som følge av genitale soppinfeksjoner hos henholdsvis 0,6 % og 0 % av pasientene behandlet med ertugliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

I den samme samlingenn forekom genitale infeksjoner hos menn (f.eks. candidabalanitt, balanopostitt, genital infeksjon, genital soppinfeksjon) hos henholdsvis 3,7 %, 4,2 % og 0,4 % av menn behandlet med ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Genitale soppinfeksjoner var mer vanlig hos menn som ikke var omskåret. Hos menn ble behandlingen avsluttet som følge av genitale soppinfeksjoner hos henholdsvis 0,2 % og 0 % av pasientene behandlet med ertugliflozin og placebo. Fimose ble rapportert sjelden, og noen ganger ble det foretatt omskjæring (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

I VERTIS CV forekom urinveisinfeksjoner hos 12,2 %, 12 % og 10,2 % av pasienter behandlet med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo. Insidensen av alvorlige urinveisinfeksjoner var 0,9 %, 0,4 % og 0,8 % med henholdsvis ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og placebo.

På tvers av 7 andre kliniske fase 3-studier i utviklingsprogrammet til ertugliflozin var insidensen av urinveisinfeksjoner 4 % og 4,1 % for grupper med ertugliflozin 5 mg og 15 mg, og 3,9 % for placebo. De fleste hendelsene var milde eller moderate, og det ble ikke rapportert noen alvorlige tilfeller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I tilfelle overdosering med Segluromet, gjennomfør vanlige støttende tiltak (f.eks. fjern uabsorbert materiale fra magetarmkanalen, foreta klinisk overvåking og start støttende behandling), i henhold til pasientens kliniske status.

Ertugliflozin

Enkeltdoser på opptil 300 mg ertugliflozin gitt oralt og gjentatt oral dosering på opptil 100 mg ertugliflozin daglig i 2 uker ga ingen toksisitet hos friske personer. Det ble ikke observert potensielle akutte symptomer og tegn på overdose. Fjerning av ertugliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

Metformin

Overdose med metformin har forekommet, inkludert inntak av mengder større enn 50 g. Hypoglykemi ble rapportert i ca. 10 % av tilfellene, men det er ikke etablert noen årsakssammenheng til metforminhydroklorid. Laktacidose er rapportert i ca. 32 % av tilfellene med overdose av metformin (se pkt. 4.4). Laktacidose er en akutt medisinsk tilstand som krever behandling på sykehus. Metformin er dialyserbar med clearance opptil 170 ml/min under gode hemodynamiske betingelser. Hemodialyse kan derfor være nyttig ved fjerning av akkumulert metformin fra pasienter der det er mistanke om overdose med metformin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD23.

Virkningsmekanisme

Segluromet kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementerende virkningsmekanisme for å bedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2-diabetes: ertugliflozin, en SGLT2-hemmer, og metforminhydroklorid, et legemiddel i biguanidklassen.

Ertugliflozin

SGLT2 er hovedtransportøren ansvarlig for reabsorpsjon av glukose fra det glomerulære filtratet tilbake til sirkulasjonen. Ertugliflozin er en potent, selektiv og reversibel hemmer av SGLT2. Ved å hemme SGLT2 reduserer ertugliflozin renal reabsorpsjon av filtrert glukose og senker den renale glukoseterskelen, og dermed øker utskillelsen av glukose i urin.

Metformin

Metformin er et antihyperglykemisk legemiddel som forbedrer glukosetoleransen hos pasienter med type 2-diabetes ved å senke både basal og postprandial plasmaglukose. Den farmakologiske virkningsmekanismen til metformin er forskjellig fra andre klasser av orale antihyperglykemiske legemidler. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon, reduserer intestinal glukoseabsorpsjon og forbedrer insulinsensitiviteten ved å øke perifert opptak og utnyttelse av glukose. I motsetning til sulfonylureapreparater forårsaker ikke metformin hypoglykemi verken hos pasienter med type 2-

diabetes eller hos friske personer, bortsett fra i spesielle tilfeller (se pkt. 4.5), og det forårsaker ikke hyperinsulinemi. Ved behandling med metformin forblir insulinsekresjonen uendret mens fastende insulinnivåer og dagslang plasmainsulinrespons faktisk kan reduseres.

Farmakodynamiske effekter

Ertugliflozin

Utskillelse av glukose i urin og urinvolum

Doseavhengige økninger i glukosemengden utskilt i urin ble sett hos friske personer og hos pasienter med diabetes mellitus type 2 etter enkelt- og flerdoseadministrering av ertugliflozin. Dose-respons-modellering indikerer at ertugliflozin 5 mg og 15 mg gir henholdsvis 87 % og 96 % av maksimal hemming, og resulterer i nær maksimal glukoseutskillelse i urin hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Både forbedring i glykemisk kontroll og reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er integrerte deler av behandlingen av type 2 diabetes mellitus.

Glykemisk kontroll

Glykemisk effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin er undersøkt i 4 randomiserte, dobbeltblinde, placebo- og aktiv komparator-kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase 3 med 3 643 pasienter med type 2-diabetes. I de fire studiene var rasefordelingen 66,2 % til 80,3 % hvite, 10,6 % til 20,3 % asiater, 1,9 % til 10,3 % svarte og 4,5 % til 7,4 % andre. Pasienter med spansk eller latinamerikansk opprinnelse utgjorde 15,6 til 34,5 % av populasjonen. Gjennomsnittsalder til pasientene i disse fire studiene var 55,1 til 59,1 år (variasjon fra 21 år til 86 år), 15,6 % til 29,9 % av pasientene var ≥ 65 år, og 0,6 til 3,8 % var ≥ 75 år.

Ertugliflozin som kombinert tilleggsbehandling til metformin

Totalt 621 pasienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi ($\geq 1\ 500$ mg/dag), deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin. Pasienter ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt grunnbehandling med metformin (se tabell 2).

Tabell 2: Resultater i uke 26 fra en placebokontrollert studie med ertugliflozin brukt i kombinasjon med metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Baseline (gjennomsnitt)	8,1	8,1	8,2
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Kroppsvekt (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Baseline (gjennomsnitt)	84,9	85,3	84,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, tidligere antihyperglykemiske legemidler, eGFR ved baseline, randomiseringsstratum for menopausal status, og interaksjon mellom tid og behandling.

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

[§] $p < 0,001$ sammenlignet med placebo (basert på justert odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Faktoriell studie med ertugliflozin og sitagliptin som kombinert tilleggsbehandling med metformin

Totalt 1 233 pasienter med type 2-diabetes deltok i en randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert, multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg i kombinasjon med sitagliptin 100 mg, sammenlignet med enkeltkomponentene. Pasienter med type 2-diabetes som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi ($\geq 1\,500$ mg/dag), ble randomisert til en av fem aktive behandlingsarmer: ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, sitagliptin 100 mg eller sitagliptin 100 mg i kombinasjon med ertugliflozin 5 mg eller 15 mg, gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt grunnbehandling med metformin (se tabell 3).

Tabell 3: Resultater i uke 26 fra en faktoriell studie med ertugliflozin og sitagliptin gitt som kombinert tilleggshandling med metformin, sammenlignet med enkeltkomponentene gitt alene*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Eertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Eertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Baseline (gjennomsnitt)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Forskjell fra Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)					
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Kroppsvekt (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Baseline (gjennomsnitt)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Forskjell fra sitagliptin				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)					

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med tilsvarende dose av ertugliflozin eller sitagliptin (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Ertugliflozin som kombinert tilleggshandling med metformin og sitagliptin

Totalt 463 pasienter med type 2-diabetes som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin ($\geq 1\,500$ mg/dag) og sitagliptin 100 mg en gang daglig, deltok i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenterstudie over 26 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin. Pasientene ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt grunnbehandling med metformin og sitagliptin (se tabell 4).

Tabell 4: Resultater i uke 26 fra en add-on-studie av ertugliflozin i kombinasjon med metformin og sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Baseline (gjennomsnitt)	8,1	8,0	8,0
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Kroppsvekt (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Baseline (gjennomsnitt)	87,6	86,6	86,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, tidligere antihyperglykemiske legemidler, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

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

[§] $p < 0,001$ sammenlignet med placebo (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Aktivt kontrollert studie med ertugliflozin versus glimepirid som kombinert tilleggsbehandling med metformin

Totalt 1 326 pasienter med type 2 diabetes, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi, deltok i en randomisert, dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert multisenterstudie over 52 uker for å vurdere effekt og sikkerhet av ertugliflozin i kombinasjon med metformin. Pasientene, som fikk metformin monoterapi ($\geq 1\,500$ mg/dag), ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller glimepirid gitt en gang daglig i tillegg til fortsatt grunnbehandling med metformin. Startdosen med glimepirid var 1 mg/dag, som ble opptitrert til en maksdose på 6 eller 8 mg/dag (avhengig av godkjent maksdose i hvert land) eller maksimal tolerert dose, eller nedtitrert for å unngå eller håndtere hypoglykemi. Gjennomsnittlig daglig dose av glimepirid var 3 mg (se tabell 5).

Tabell 5: Resultater i uke 52 fra en aktivt kontrollert studie som sammenlignet ertugliflozin med glimepirid som tilleggsbehandling til pasienter som var utilstrekkelig kontrollert med metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Baseline (gjennomsnitt)	7,8	7,8	7,8
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Forskjell fra glimepirid (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
kroppsvekt (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Baseline (gjennomsnitt)	87,9	85,6	86,8
Forandring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-3,0	-3,4	0,9
Forskjell fra glimepirid (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, tidligere antihyperglykemiske legemidler, eGFR ved baseline og interaksjon mellom tid og behandling.

[‡] Det er erklært «non-inferiority» når øvre grense («upper bound») av det tosidige 95 % konfidensintervallet (KI) for den gjennomsnittlige forskjellen er mindre enn 0,3 %.

[§] p < 0,001 sammenlignet med glimepirid.

Ertugliflozin som kombinert tilleggsbehandling med insulin (med eller uten metformin)

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, glykemisk, multisenter substudie til VERTIS CV som varte i 18 uker, ble det randomisert totalt 1065 pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom med utilstrekkelig glykemisk kontroll (hemoglobin A1c [HbA1c] mellom 7 % og 10,5 %). Pasientene fikk insulin ≥ 20 enheter/dag som grunnbehandling (59 % av pasientene fikk også metformin $\geq 1\,500$ mg/dag) og ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang daglig (se tabell 6).

Tabell 6: Resultater i uke 18 fra en add-on-studie av ertugliflozin i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin) hos pasienter med type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Baseline (gjennomsnitt)	8,4	8,4	8,4
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c <7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Kroppsvekt (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Baseline (gjennomsnitt)	93,8	92,1	93,3
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, insulinstratum, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multippel imputasjon for manglende dataverdier).

Ertugliflozin som kombinert tilleggsbehandling med metformin og sulfonylurea

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, glykemisk, multisenter substudie til VERTIS CV som varte i 18 uker, ble det randomisert totalt 330 pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c mellom 7 % og 10,5 %). Pasientene fikk metformin $\geq$ 1 500 mg/dag og en sulfonylurea som grunnbehandling og ble randomisert til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo en gang daglig (se tabell 7).

Tabell 7: Resultater i uke 18 fra en add-on-studie av ertugliflozin i kombinasjon med metformin og en sulfonylurea hos pasienter med type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Baseline (gjennomsnitt)	8,4	8,3	8,3
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pasienter [N (%)] med HbA1c <7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Kroppsvekt (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Baseline (gjennomsnitt)	92,1	92,9	90,5
Endring fra baseline (minste kvadraters gjennomsnitt [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Forskjell fra placebo (minste kvadraters gjennomsnitt [†] , 95 % KI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N inkluderer alle randomiserte, behandlede pasienter som hadde minst en måling av utfallsvariabelen.

[†] Minste kvadraters gjennomsnitt («Least squares means») justert for tid, eGFR ved baseline og interaksjonen mellom tid og behandling.

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

[§] p < 0,001 sammenlignet med placebo (basert på justerte odds ratio-sammenligninger fra en logistisk regresjonsmodell ved bruk av multipl imputasjon for manglende dataverdier).

Fastende plasmaglukose

I tre placebokontrollerte studier førte ertugliflozin til statistisk signifikante reduksjoner i fastende plasmaglukose (FPG). For ertugliflozin 5 mg og 15 mg var de placebokorrigerte reduksjonene i FPG henholdsvis 1,92 mmol/l og 2,44 mmol/l ved monoterapi, 1,48 mmol/l og 2,12 mmol/l når det ble gitt som tillegg til metformin, og 1,40 mmol/l og 1,74 mmol/l når de ble gitt som tillegg til metformin og sitagliptin.

Kombinasjonen ertugliflozin og sitagliptin med metformin som grunnbehandling resulterte i signifikant større reduksjon i FPG sammenlignet med sitagliptin eller ertugliflozin gitt alene. Kombinasjonen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg og sitagliptin resulterte i økende reduksjon i FPG på henholdsvis 0,46 mmol/l og 0,65 mmol/l sammenlignet med ertugliflozin gitt alene, eller 1,02 mmol/l og 1,28 mmol/l sammenlignet med sitagliptin gitt alene.

Effekt hos pasienter med HbA1c ≥ 9 % ved baseline

I studien av ertugliflozin gitt i kombinasjon med metformin hos pasienter med HbA1c 7-10,5 % ved baseline, var de placebokorrigerte reduksjonene i HbA1c i undergruppen av pasienter med HbA1c ≥ 9 % ved baseline henholdsvis 1,31 % og 1,43 % ved bruk av ertugliflozin 5 mg eller 15 mg.

I studien med pasienter med HbA1c fra 7,5-11 % ved baseline, som var utilstrekkelig kontrollert på metformin, resulterte kombinasjonen ertugliflozin 5 mg eller 15 mg med sitagliptin i reduksjoner i HbA1c på henholdsvis 2,35 % og 2,66 %, sammenlignet med henholdsvis 2,10 %, 1,30 % og 1,82 % for ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg og sitagliptin gitt alene i undergruppen av pasienter med HbA1c ≥ 10 % ved baseline.

Blodtrykk

Som tillegg til metformin resulterte ertugliflozin 5 mg og 15 mg i statistisk signifikante placebokorrigerte reduksjoner i systolisk blodtrykk (SBT) på henholdsvis 3,7 mmHg og 4,5 mmHg.

Som tillegg til metformin og sitagliptin resulterte ertugliflozin 5 mg og 15 mg i statistisk signifikante placebokorrigerte reduksjoner i SBT på henholdsvis 2,9 mmHg og 3,9 mmHg.

I en aktivt kontrollert studie mot glimepirid over 52 uker var reduksjonene i SBT fra baseline henholdsvis 2,2 mmHg og 3,8 mmHg for ertugliflozin 5 mg og 15 mg, mens personer behandlet med glimepirid hadde en økning i SBT fra baseline på 1,0 mmHg.

Undergruppeanalyse

Hos pasienter med type 2-diabetes som ble behandlet med ertugliflozin i kombinasjon med metformin, ble det observert klinisk betydningsfulle reduksjoner i HbA1c i undergrupper definert ved alder, kjønn, rase, etnisitet, geografisk region, kroppsmasseindeks (BMI) ved baseline, HbA1c ved baseline og varighet av diabetes mellitus type 2.

Kardiovaskulære utfall

Effekten av ertugliflozin på kardiovaskulær risiko hos voksne pasienter med type 2-diabetes mellitus og etablert aterosklerotisk sykdom ble vurdert i VERTIS CV-studien, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, hendelsesdrevet, multinasjonal multisenterstudie. I studien ble risiko for å oppleve en stor kardiovaskulær hendelse (major adverse cardiovascular event, MACE) sammenlignet mellom ertugliflozin og placebo da dette ble gitt i tillegg til og brukt samtidig med standardbehandling for diabetes og aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom.

Totalt 8 246 pasienter ble randomisert (placebo N=2 747, ertugliflozin 5 mg N=2 752, ertugliflozin 15 mg N=2 747) og fulgt i median 3 år. Gjennomsnittsalder var 64 år og omtrent 70 % var menn.

Alle pasientene i studien hadde utilstrekkelig kontrollert type 2-diabetes mellitus ved baseline (HbA1c større enn eller lik 7 %). Gjennomsnittlig varighet av type 2-diabetes mellitus var 13 år, gjennomsnittlig HbA1c ved baseline var 8,2 % og gjennomsnittlig eGFR var 76 ml/min/1,73 m². Ved baseline ble pasientene behandlet med en (32 %) eller flere (67 %) antidiabetika, deriblant metformin (76 %), insulin (47 %), sulfonyleurea (41 %), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere (11 %) og glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-reseptorantagonister (3 %).

Nesten alle pasientene (99 %) hadde etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom ved baseline. Omtrent 24 % av pasientene hadde en anamnese med hjertesvikt. Det primære endepunktet i VERTIS CV var tid til første forekommende MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI) eller ikke-fatalt hjerneslag).

For MACE var ertugliflozin ikke dårligere (non-inferior) sammenlignet med placebo (se tabell 8). Resultatene for de individuelle dosene 5 mg og 15 mg var samsvarende med resultatene for gruppene som fikk kombinerte doser.

Hos pasienter behandlet med ertugliflozin var andelen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt lavere enn hos pasienter behandlet med placebo (se tabell 8 og figur 1).

Tabell 8: Analyse av MACE (stor kardiovaskulær hendelse) og dets komponenter samt sykehusinnleggelse for hjertesvikt fra VERTIS CV-studien*

Endepunkt [†]	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		Hasardratio vs placebo (KI) [‡]
	N (%)	Hendelsesrate (per 100 personår)	N (%)	Hendelsesrate (per 100 personår)	
MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt hjerneslag)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)

Ikke-fatal myokardinfarkt	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Ikke-fatal hjerneslag	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Kardiovaskulær død	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Sykehusinnleggelse for hjertesvikt[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=antall pasienter, KI=konfidensintervall.

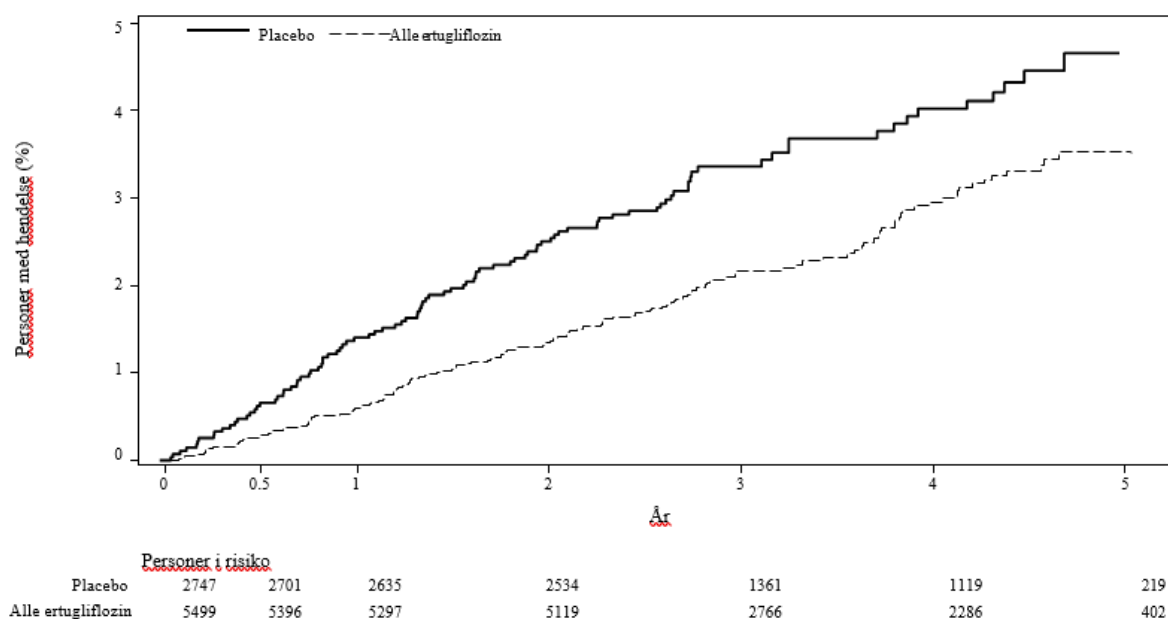
* Intent-to-treat analysesett.

† MACE (major adverse cardiovascular event / stor kardiovaskulær hendelse) ble vurdert hos personer som fikk minst en dose med studiemedisin. For personer som avbrøt behandlingen med studiemedisin før studien var avsluttet, ble hendelser som inntraff mer enn 365 dager etter siste dose med studiemedisin sensurert. Andre endepunkter ble vurdert hos alle randomiserte personer og hendelser som inntraff til enhver tid etter første dose med studiemedisin inntil siste kontaktdato. Totalt antall av første hendelser ble analysert for hvert endepunkt.

‡ For MACE vises et 95,6 % KI, for andre endepunkter vises et 95 % KI.

Ikke vurdert for statistisk signifikans da det ikke var en del av den prespesifiserte sekvensielle testprosedyren.

Figur 1: Tid til første forekommende sykehusinnleggelse for hjertesvikt



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Segluromet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Segluromet

Segluromet har vist å være bioekvivalent til samtidig administrering av korresponderende doser av tabletter med ertugliflozin og metformin.

Ertugliflozin

Generell introduksjon

Farmakokinetikken til ertugliflozin er tilsvarende hos friske personer og pasienter med type 2-diabetes. Gjennomsnittlig AUC i plasma og $C_{\max}$ ved steady state var henholdsvis 398 ng·timer/ml og 81 ng/ml ved behandling med ertugliflozin 5 mg en gang daglig, og henholdsvis 1 193 ng·timer/ml og 268 ng/ml ved behandling med ertugliflozin 15 mg en gang daglig. Steady state oppnås etter behandling med ertugliflozin en gang daglig i 4 til 6 dager. Ertugliflozin viser ikke tidsavhengig farmakokinetikk og akkumuleres opptil 10-40 % i plasma etter gjentatt dosering.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (median tid til maksimal plasmakonsentrasjon [$T_{\max}$]) for ertugliflozin etter oral administrering av en enkeltdose på 5 mg og 15 mg ertugliflozin under fastende betingelser forekom 1 time etter dosering. $C_{\max}$ og AUC for ertugliflozin i plasma økte dose-proporsjonalt etter enkeltdoser fra 0,5 mg til 300 mg og etter flere doser fra 1 mg til 100 mg. Absolutt oral biotilgjengelighet for ertugliflozin etter administrering av en dose på 15 mg er ca. 100 %.

Administrering av ertugliflozin sammen med et måltid med høyt innhold av fett og kalorier reduserer $C_{\max}$ og forlenger $T_{\max}$ for ertugliflozin med henholdsvis 29 % og 1 time, men endrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Den observerte effekten av mat på farmakokinetikken til ertugliflozin er ikke ansett å være av klinisk betydning, og ertugliflozin kan gis med eller uten mat. I kliniske fase 3-studier ble ertugliflozin gitt uten hensyn til måltider.

Effektene av et måltid med høyt fettinnhold på farmakokinetikken til ertugliflozin og metformin, når det blir gitt som Segluromet tabletter, er sammenlignbare med dem som er rapportert for de individuelle tablettene. Mat hadde ingen betydningsfull effekt på $AUC_{\inf}$ for ertugliflozin eller metformin, men reduserte gjennomsnittlig $C_{\max}$ for ertugliflozin med ca. 41 % og $C_{\max}$ for metformin med ca. 29 %, sammenlignet med fastende tilstand.

Ertugliflozin er et substrat for transportørene P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP).

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for ertugliflozin ved steady state etter en intravenøs dose er 86 l. Plasmaproteinbinding av ertugliflozin er 93,6 % og er uavhengig av plasmakonsentrasjonen til ertugliflozin. Plasmaproteinbindingen endres ikke i betydelig grad hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Konsentrasjonsforholdet blod/plasma for ertugliflozin er 0,66.

Ertugliflozin er ikke et substrat for organiske aniontransportører (OAT1, OAT3), organiske kationtransportører (OCT1, OCT2) eller organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformasjon

Metabolisme er den primære clearance-mekanismen for ertugliflozin. Den viktigste metabolske reaksjonsveien for ertugliflozin er UGT1A9- og UGT2B7-mediert O-glukuronidering til to glukuronider som er farmakologisk inaktive ved klinisk relevante konsentrasjoner. CYP-mediert (oksidativ) metabolisme av ertugliflozin er minimal (12 %).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk plasma-clearance etter en intravenøs dose på 100 mikrogram var 11 l/time. Gjennomsnittlig halveringstid hos pasienter med type 2-diabetes og normal nyrefunksjon ble, på

grunnlag av den farmakokinetiske populasjonsanalysen, estimert til 17 timer. Etter administrering av en oral oppløsning med [¹⁴C]-ertugliflozin til friske personer var henholdsvis ca. 41 % og 50 % av den legemiddelrelaterte radioaktiviteten eliminert i feces og urin. Bare 1,5 % av gitt dose ble utskilt som uendret ertugliflozin i urin og 34 % som uendret ertugliflozin i feces. Dette skyldes sannsynligvis utskillelse av glukuronidmetabolitter fra galleblæren og påfølgende hydrolyse til modersubstansen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en klinisk farmakologistudie i fase 1 hos pasienter med type 2-diabetes og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslått ved eGFR) var gjennomsnittlig økning i AUC for ertugliflozin $\leq 1,7$ ganger etter en enkeltdose med ertugliflozin 15 mg, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Disse økningene i AUC for ertugliflozin er ikke ansett å være av klinisk betydning. Det var ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i C_{max} for ertugliflozin blant de ulike nyrefunksjonsgruppene. Utskillelsen av glukose i urin over 24 timer avtok med økende alvorlighetsgrad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Plasmaproteinbindingen av ertugliflozin var upåvirket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Moderat nedsatt leverfunksjon (basert på Child-Pugh-klassifisering) resulterte ikke i økt eksponering for ertugliflozin. AUC for ertugliflozin ble redusert med ca. 13 % og C_{max} ble redusert med ca. 21 % sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Denne reduksjonen i ertugliflozineksponering er ikke ansett å være av klinisk betydning. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Plasmaproteinbindingen av ertugliflozin var upåvirket hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke gjennomført studier med ertugliflozin hos pediatriske pasienter.

Effekter på alder, kroppsvekt, kjønn og rase

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse har alder, kroppsvekt, kjønn og rase ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til ertugliflozin.

Legemiddelinteraksjoner

Vurdering av ertugliflozin in vitro

Ertugliflozin og ertugliflozینگlukuronider verken hemmet eller inaktiverte CYP-ene 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eller 3A4 i *in vitro*-studier og induserte ikke CYP-ene 1A2, 2B6 eller 3A4.

Ertugliflozin og ertugliflozینگlukuronider hemmet ikke aktiviteten til UGT-ene 1A6, 1A9 eller 2B7 *in vitro*. Ved høyere konsentrasjoner, som ikke er av klinisk relevans, var ertugliflozin en svak hemmer av UGT-ene 1A1 og 1A4 *in vitro*. Ertugliflozینگlukuronider hadde ingen effekt på disse isoformene. Det er generelt lite sannsynlig at ertugliflozin påvirker farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler som elimineres av disse enzymene.

Ertugliflozin eller ertugliflozینگlukuronider hemmer ikke transportørene P-gp, OCT2, OAT1 eller OAT3 i betydelig grad ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Det er generelt lite sannsynlig at ertugliflozin påvirker farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler som er substrat for disse transportørene.

Metformin

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av en tablett med 500 mg metforminhydroklorid gitt under fastende betingelser er ca. 50–60 %. Studier der man brukte orale enkeltdoser med metforminhydrokloridtabletter på 500 mg til 1 500 mg og 850 mg til 2 550 mg, indikerer at det er manglende doseproporsjonalitet med økende doser, som skyldes redusert absorpsjon fremfor endret

eliminering. Ved vanlige kliniske doser og doseringsintervaller for metforminhydrokloridtabletter oppnås steady state-plasmakonsentrasjon for metformin innen 24–48 timer og ligger generelt på $< 1 \mu\text{g} / \text{ml}$. Maksimalt plasmanivå av metformin var ikke høyere enn $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ i kontrollerte kliniske studier med metformin, selv ved maksimale doser.

Mat reduserer graden av og forsinker absorpsjonen av metformin, som vist ved ca. 40 % lavere gjennomsnittlig C_{max} , 25 % lavere AUC og 35 minutters forlengelse av T_{max} etter administrering av en enkelt 850 mg tablett med metformin sammen med mat, sammenlignet med den samme tablettstyrken gitt fastende. Den kliniske relevansen av denne effekten er ikke kjent.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d) for metformin etter en enkelt oral dose med 850 mg metforminhydrokloridtabletter var i gjennomsnitt $654 \pm 358 \text{ l}$. Plasmaproteinbindingsgraden for metformin er ubetydelig. Metformin fordeler seg i erytrocytter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urinen. Ingen metabolitter er blitt funnet hos mennesker.

Eliminering

Renal clearance er ca. 3,5 ganger høyere enn kreatinin-clearance, noe som indikerer at tubulær sekresjon er den største eliminasjonsveien for metformin. Etter oral administrering er ca. 90 % av absorbert metformin utskilt via den renale eliminasjonsveien innen de første 24 timene. Halveringstiden i plasma er ca. 6,2 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er halveringstiden for metformin i plasma og blod forlenget og renal clearance er redusert i forhold til reduksjonen i eGFR (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke gjennomført farmakokinetiske studier med metformin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Effekt av alder, kroppsvekt, kjønn og rase

Begrensede data fra kontrollerte, farmakokinetiske studier med metformin hos friske eldre personer antyder at total plasma-clearance for metformin er redusert, at halveringstiden er forlenget og at C_{max} er økt, sammenlignet med friske, unge personer. Ut fra disse dataene ser det ut til at den farmakokinetiske forandringen for metformin med økende alder primært skyldes endret nyrefunksjon.

Farmakokinetiske parametre for metformin var ikke signifikant forskjellige mellom normale personer og pasienter med type 2-diabetes, når de ble analysert med hensyn på kjønn. I kontrollerte, kliniske studier hos pasienter med type 2-diabetes var den antihyperglykemiske effekten av metformin sammenlignbar hos menn og kvinner.

Det er ikke gjennomført studier av farmakokinetiske parametre for metformin med hensyn på rase. I kontrollerte, kliniske studier med metformin hos pasienter med type 2-diabetes var den antihyperglykemiske effekten sammenlignbar hos hvite ($n=249$), svarte ($n=51$) og personer med spansk opprinnelse ($n=24$).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale.

Generell toksisitet

Ertugliflozin

Det ble gjennomført orale toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder i opptil henholdsvis 13, 26 og 39 uker. Tegn på toksisitet som ble ansett som skadelige ble generelt observert ved eksponeringer ≥ 77 ganger human ubundet eksponering (AUC) ved maksimal anbefalt human dose (MAHD) på 15 mg/dag. Det meste av toksisiteten var i overensstemmelse med farmakologi relatert til utskillelse av glukose via urin, og inkluderte redusert kroppsvekt og kroppsfett, økt matinntak, diaré, dehydrering, redusert serumglukose og økninger i andre serumparametre som reflekterer økt proteinmetabolisme, glukoneogenese og elektrolyttubalanse, og urinforandringer som polyuri, glukosuri og kalsiuri. Mikroskopiske forandringer relatert til glukosuri og/eller kalsiuri, som bare ble observert i gnagere, inkluderte dilatasjon av renale tubuli, hypertrofi av zona glomerulosa i binyrene (rotter) og forstørret trabekulært bein (rotter). Bortsett fra emese ble det ikke sett skadelig toksisitet hos hunder som fikk 379 ganger human ubundet eksponering (AUC) ved MAHD 15 mg/dag.

Karsinogenese

Ertugliflozin

I den 2 år lange karsinogenitetsstudien hos mus ble ertugliflozin gitt i doser på 5, 15 og 40 mg/kg/dag via oral sonde. Det ble ikke sett ertugliflozinrelaterte neoplastiske funn ved doser opptil 40 mg/kg/dag (ca. 41 ganger human ubundet eksponering ved MAHD på 15 mg/dag, basert på AUC). I den 2 år lange karsinogenitetsstudien hos rotter ble ertugliflozin gitt i doser på 1,5; 5 og 15 mg/kg/dag via oral sonde. Ertugliflozinrelaterte neoplastiske funn ved dosering 15 mg/kg/dag inkluderte en økt insidens av benign feokromocytom i binyremargen hos hannrotter. Dette funnet ble sett i sammenheng med karbohydratmalabsorpsjon som medførte endret kalsiumhomeostase og ble ikke ansett som relevant for human risiko. Nivået for ingen observerte effekter (NOEL) for neoplasi var 5 mg/kg/dag (ca. 16 ganger human ubundet eksponering ved MAHD på 15 mg/dag).

Metformin

Det er gjennomført langtidsstudier på karsinogenitet hos rotter (doseringsvarighet på 104 uker) og mus (doseringsvarighet på 91 uker) ved doser opptil og inkludert henholdsvis 900 mg/kg/dag og 1 500 mg/kg/dag. Disse dosene var ca. fire ganger maksimal anbefalt human daglig dose på 2 000 mg, basert på sammenligning av arealet av kroppsoverflaten. Det ble ikke funnet bevis for karsinogenitet med metformin verken hos hann- eller hunnmus. Tilsvarende ble det ikke sett tumorogent potensiale med metformin hos hannrotter. Det var imidlertid økt insidens av godartede uterine stromale polypper hos hunnrotter behandlet med doser på 900 mg/dag.

Mutagenese

Ertugliflozin

Ertugliflozin var ikke mutagen eller klastogen med eller uten metabolsk aktivering i den mikrobielle reversible mutasjonsanalysen, cytogenetisk analyse (humane lymfocytter) *in vitro* og i mikronukleusassay hos rotte *in vivo*.

Metformin

Det var ingen bevis på mutagent potensiale av metformin i følgende *in vitro*-tester: Ames test (*S. typhimurium*), genmutasjonstest (lymfoceller fra mus) eller test på kromosomavvik (humane lymfocytter). Resultatene fra *in vivo* mikrokjernetest hos mus var også negative.

Reproduksjonstoksikologi

Ertugliflozin

I studien av fertilitet og embryonal utvikling hos rotte, fikk hann- og hunnrotter ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Det ble ikke sett effekter på fertilitet ved doser på 250 mg/kg/dag (ca. 386 ganger human ubundet eksponering ved MAHD på 15 mg/dag basert på AUC-sammenligninger). Ertugliflozin hadde ingen negativ effekt på utviklingen hos rotter og kaniner ved maternell eksponering som var henholdsvis 239 og 1 069 ganger human eksponering ved klinisk dose på 15 mg/dag, basert på AUC. Ved maternell toksisk dose hos rotter (250 mg/kg/dag) ble det sett lavere føtal overlevelse og høyere insidens av visceral misdannelse ved maternell eksponering som var 510 ganger maksimal klinisk dose på 15 mg/dag.

I den pre-og postnatale utviklingsstudien ble det observert redusert postnatal vekst og utvikling hos rotter som fikk ertugliflozin ≥ 100 mg/kg/dag (estimert som 239 ganger human eksponering ved maksimal klinisk dose på 15 mg/dag, basert på AUC) fra dag 6 av drektigheten til dag 21 av dieperioden. Kjønnsmodningen var forsinket hos begge kjønn ved doser på 250 mg/kg/dag (estimert 620 ganger MAHD på 15 mg/dag, basert på AUC).

Da ertugliflozin ble gitt til rotteunger fra dag 21 til dag 90 etter fødsel, en periode av den renale utviklingen som tilsvarer sent andre og tredje trimester av humant svangerskap, ble det observert økt nyrevekt, dilatasjon av renal pelvis og tubuli, og renal tubulær mineralisering ved eksponering 13 ganger maksimal klinisk dose på 15 mg/dag, basert på AUC. Ved eksponering 817 ganger MAHD på 15 mg/dag, basert på AUC, ble det observert effekter på bein (kortere femur, større trabekulært bein i femur) i tillegg til effekter som forsinket pubertet. Effektene på nyre og bein ble ikke fullstendig reversert 1 måned etter avsluttet behandling.

Metformin

Fertiliteten til hann- og hunnrotter var upåvirket av metformin gitt i doser opptil 600 mg/kg/dag, noe som er ca. tre ganger maksimal anbefalt human daglig dose basert på sammenligning av arealet av kroppsoverflaten. Metformin påvirket ikke det utviklingsmessige utfallet i negativ retning da det ble gitt til rotter og kaniner i doser opptil 600 mg/kg/dag. Dette representerer en eksponering på henholdsvis ca. 2 og 6 ganger eksponeringen ved maksimal anbefalt human dose på 2 000 mg, basert på sammenligning av arealet av kroppsoverflaten for rotter og kaniner. Påvisning av føtale konsentrasjoner viste en delvis placentabarriere for metformin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

povidon K29-32 (E1201)
mikrokrySTALLinsk cellulose (E460)
krospovidon (E1202)
natriumlaurylsulfat (E487)
magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter og Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

hypromellose (E464)
hydroksypropylcellulose (E463)
titandioksid (E171)
rødt jernoksid (E172)
gult jernoksid (E172)
svart jernoksid (E172)
karnaubavoks (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter og Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

hypromellose (E464)
hydroksypropylcellulose (E463)
titandioksid (E171)
rødt jernoksid (E172)
karnaubavoks (E903)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av alu/PVC/PA/alu.

Pakninger med 14, 28, 56, 60, 168, 180 og 196 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterbrett.

Pakninger med 30x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

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

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

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

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 2018

Dato for siste fornyelse: 9. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder som ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmdrasjert tablett**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG SEGLUROMET****2,5 mg/850 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder som ertugliflozin L-pyroglutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

49 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1265/029

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER FOR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrog glutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjert tablett

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 2,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder ertugliflozin L-pyrogulutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

49 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1265/030

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 2,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER FOR SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder ertugliflozin-L-pyroglutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjert tablett

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG SEGLUROMET – 7,5 mg/850 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder ertugliflozin L-pyrogulutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

49 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1265/031

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER FOR SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrog glutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjert tablett

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 7,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG SEGLUROMET****7,5 mg/1 000 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder ertugliflozin L-pyrogulutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

49 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1265/032

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

segluomet 7,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER FOR SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Segluromet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Segluromet
3. Hvordan du bruker Segluromet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Segluromet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Segluromet er og hva det brukes mot

Hva Segluromet er

Segluromet inneholder to virkestoffer, ertugliflozin og metformin. Hver av dem tilhører en gruppe legemidler kalt «orale anti-diabetika». Dette er legemidler som tas gjennom munnen for å behandle diabetes.

- Ertugliflozin tilhører en gruppe legemidler som kalles natriumglukose-kotransportør-2 (SGLT2)-hemmere.
- Metformin tilhører en gruppe legemidler som kalles biguanider.

Hva Segluromet brukes mot

- Segluromet senker blodsukkernivået hos voksne pasienter (18 år og eldre) med type 2-diabetes.
- Det kan også bidra til å forebygge hjertesvikt hos pasienter med type 2-diabetes.
- Segluromet kan brukes i stedet for å ta ertugliflozin og metformin som separate tabletter.
- Segluromet kan brukes alene eller sammen med noen andre legemidler som senker blodsukkeret.
- Du må fortsette å følge planen din for kosthold og fysisk aktivitet mens du bruker Segluromet.

Hvordan Segluromet virker

- Ertugliflozin virker ved å blokkere SGLT2-proteinet i nyrene dine. Dette gjør at blodsukker fjernes via urinen din.
- Metformin virker ved å redusere sukkerproduksjonen (glukose) i leveren.

Hva er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en sykdom der kroppen ikke produserer nok insulin, eller der insulinet som kroppen produserer, ikke fungerer så bra som det skal. Dette fører til høyt nivå av sukker i blodet ditt. Når dette skjer, kan det medføre alvorlige sykdommer som hjerteinfarkt, nyresykdom, blindhet og dårlig sirkulasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Segluromet

Bruk ikke Segluromet

- dersom du er allergisk overfor ertugliflozin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller trenger dialyse.
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se «Risiko for laktacidose» nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk precoma. Symptomer omfatter magesmerte, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er dehydrert
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller har alvorlige sirkulatoriske sykdommer, som “sjokk” eller pustevansker.
- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du drikker store mengder alkohol, enten regelmessig eller fra tid til annen (vennligst se avsnittet «Inntak av Segluromet sammen med alkohol»).

Ikke bruk Segluromet hvis noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, ta kontakt med lege før du bruker Segluromet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

Segluromet kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Segluromet i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Segluromet og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls
- Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Segluromet dersom du:

- har nyreproblemer. Legen din kan ta noen blodprøver for å sjekke hvor godt nyrene dine virker.
- har eller har hatt urinveisinfeksjoner.
- har eller har hatt soppinfeksjoner i skjeden eller på penis.
- har type 1-diabetes. Segluromet skal ikke brukes til å behandle denne tilstanden fordi det kan øke risikoen for diabetisk ketoacidose hos disse pasientene.
- bruker andre legemidler mot diabetes. Noen legemidler gjør at du har større sjanse for å få lavt blodsukker.
- kan være i risikozonen for å bli dehydrert (for eksempel hvis du tar legemidler som øker urinproduksjonen [vanndrivende, diuretika] eller senker blodtrykket, eller hvis du er over 65 år gammel). Spør hva du kan gjøre for å forhindre dehydrering.

- opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet, søtlig lukt fra pusten, søtlig eller metallisk smak i munnen eller endret lukt fra urinen eller svetten din, kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart. Disse symptomene kan være tegn på “diabetisk ketoacidose” – et problem du kan oppleve ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av “ketonlegemer” i urinen eller blodet ditt, noe som påvises ved prøver. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulindose eller økt insulinbehov som følge av en stor operasjon eller alvorlig sykdom.

Det er viktig at du undersøker føttene dine regelmessig og følger ethvert råd fra helsepersonell om fotpleie.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren, som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Når dette legemidlet brukes i kombinasjon med insulin eller legemidler som øker insulinfrigjøringen fra bukspyttkjertelen, kan lavt blodsukker (hypoglykemi) forekomme. Det kan være at legen vil redusere dosen din med insulin eller andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek dersom du har spørsmål til bruken av dette legemidlet.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Segluromet under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Segluromet og når den kan gjenopptas.

Under behandlingen med Segluromet vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre, og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Uringlukose

På grunn av måten Segluromet virker, vil urinen din teste positivt på sukker (glukose) mens du bruker dette legemidlet.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år skal ikke bruke dette legemidlet. Det er ikke kjent om legemidlet er sikkert og effektivt til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Segluromet

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan hende at det må tas hyppigere blodsukkerprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Segluromet. Snakk spesielt med lege:

- dersom du bruker legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika).
- dersom du bruker andre legemidler som senker blodsukkeret ditt, slik som insulin eller legemidler som øker insulinfrigjøringen fra bukspyttkjertelen.
- dersom du bruker legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib).
- dersom du bruker visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister).
- dersom du bruker kortikosteroider (brukt til behandling av ulike tilstander, som alvorlig betennelse i huden eller ved astma)
- dersom du bruker beta 2-agonister, som salbutamol eller terbutalin (brukt til behandling av astma)

- dersom du bruker legemidler som kan endre mengden av metformin i blodet ditt, spesielt dersom du har nedsatt nyrefunksjon (verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib eller olaparib).

Snakk med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller dersom du er usikker).

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Segluromet før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Segluromet og når den kan gjenopptas.

Inntak av Segluromet sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Segluromet, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Segluromet kan skade det ufødte barnet ditt. Dersom du er gravid, snakk med legen din om den beste måten å kontrollere blodsukkeret på mens du er gravid. Ikke bruk Segluromet dersom du er gravid.

Det er ikke kjent om Segluromet går over i morsmelk. Snakk med legen din om den beste måten å mate barnet ditt dersom du tar dette legemidlet. Ikke bruk Segluromet dersom du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Dersom du tar dette legemidlet sammen med insulin eller legemidler som øker insulinfrigjøringen fra bukspyttkjertelen, kan det imidlertid forårsake for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi), noe som kan gi symptomer som skjelvinger, svette og synsforandringer, og det kan påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk noen former for verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du tar Segluromet.

Segluromet inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Segluromet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Anbefalt dose med Segluromet er én tablett to ganger daglig.
- Hvilken dose med Segluromet du skal ta avhenger av tilstanden din og mengden ertugliflozin og metformin som trengs for å kontrollere blodsukkeret ditt.
- Legen din vil forskrive den styrken som er riktig for deg. Du må ikke endre dosen med mindre legen din har bedt deg gjøre det.

Slik tar du dette legemidlet

- Svelg tabletten. Dersom du har svelgeproblemer, kan tabletten deles eller knuses.
- Ta én tablett to ganger daglig. Prøv å ta den til samme tid hver dag. Det vil hjelpe deg til å huske på å ta den.
- Det er best om du tar tabletten sammen med mat. Dette vil redusere sjansen for at du får urolig mage.

- Du må fortsette å følge planen din for diett og fysisk aktivitet mens du bruker Segluromet.

Dersom du tar for mye av Segluromet

Snakk umiddelbart med lege eller apotek dersom du tar for mye Segluromet.

Dersom du har glemt å ta Segluromet

Hva du skal gjøre dersom du har glemt å ta en tablett avhenger av hvor lenge det er til neste dose.

- Dersom det er 12 timer eller mer til neste dose, ta en dose med Segluromet så snart du husker det. Ta så neste dose til vanlig tid.
- Dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose, hopp over den glemte dosen. Ta så neste dose til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbel dose (to doser på samme tid) som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Segluromet

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen din. Hvis du avbryter behandlingen, kan blodsukknivået ditt stige.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

Laktacidose (svært sjelden, kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

Segluromet kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning kalt laktacidose (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»). Dersom dette skjer, stopp behandlingen med Segluromet og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart ettersom laktacidose kan føre til koma.

Diabetisk ketoacidose (sjelden, kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

Dette er tegnene på diabetisk ketoacidose (se også avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»):

- økte nivåer av «ketonlegemer» i urinen og blodet ditt
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet
- søtlig lukt fra pusten, søtlig eller metallisk smak i munnen, eller endret lukt fra urinen eller svetten din

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen din kan bestemme seg for å stoppe behandlingen din med Segluromet midlertidig eller permanent.

Nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren (ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler» for symptomer).

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever følgende bivirkninger:

Urinveisinfeksjon (svært vanlig, kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

Tegn på urinveisinfeksjon er:

- sviende følelse ved vannlating
- uklar urin
- smerter i bekkenet eller midt på ryggen (når det er infeksjon i nyrene)

Selv om det er uvanlig, kontakt lege umiddelbart hvis du har feber eller blod i urinen.

Dehydrering (for stort væsketap fra kroppen, vanlig, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Tegn på dehydrering inkluderer:

- munntørrehet
- svimmelhet, ørhet eller svakhet, spesielt når du reiser deg opp
- besvimelse

Du kan ha større risiko for å bli dehydrert dersom du:

- har nyreproblemer
- bruker legemidler som øker urinproduksjonen (vanndrivende, diuretika) eller som senker blodtrykket
- er 65 år eller eldre

Lavt blodsukker (hypoglykemi, vanlig)

Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle lavt blodsukker og hva du skal gjøre dersom du opplever noen av symptomene eller tegnene nevnt under. Det kan være at legen reduserer dosen din med insulin eller andre legemidler mot diabetes.

Tegn og symptomer på lavt blodsukker kan være:

- hodepine
- søvnighet
- irritasjon
- sult
- svimmelhet
- forvirring
- svette
- nervøsitet
- svakhet
- raske hjerteslag

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige

- soppinfeksjon i skjeden
- føle seg uvel (kvalme)
- oppkast
- diaré
- magesmerter
- tap av appetitt

Vanlige

- soppinfeksjoner på penis
- endret vannlating, inkludert hastebehov for å late vannet oftere, i store mengder eller om natten
- tørste
- kløe i skjeden
- smaksforandring
- blodprøver kan vise forandringer i mengden av urea i blodet ditt

- blodprøver kan vise forandringer i mengden av total kolesterol og «dårlig» kolesterol (kalt low density lipoprotein (LDL)-kolesterol, en type fett i blodet ditt)
- blodprøver kan vise forandringer i mengden røde blodceller i blodet ditt (kalt hemoglobin)
- reduserte eller lave vitamin B₁₂-nivåer i blodet (symptomer kan inkludere ekstrem tretthet (fatigue), sår og rød tunge (betennelse i tungen), stikking og prikking (parestesi) eller blek eller gul hud). Legen din kan utføre noen tester for å finne ut årsaken til symptomene dine ettersom noen av disse også kan være forårsaket av diabetes eller andre ikke-relaterte helseproblemer.

Mindre vanlige

- blodprøver kan vise forandringer som er relatert til nyrefunksjonen (som kreatinin)

Svært sjeldne

- unormale leverfunksjonstester
- hepatitt (et problem med leveren)
- elveblest
- rødme i huden
- kløe

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Segluromet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ikke bruk dette legemidlet dersom pakningen er skadet eller viser tegn på å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Segluromet

- Virkestoffer er ertugliflozin og metformin.
 - Hver Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.
 - Hver Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 2,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.
 - Hver Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.
 - Hver Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tablett inneholder ertugliflozin-L-pyrogglutaminsyre, tilsvarende 7,5 mg ertugliflozin og 1 000 mg metforminhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: povidon (K29-32) (E1201), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), krospovidon (E1202), natriumlaurylsulfat (E487), magnesiumstearat (E470b).

- Filmdrasjering: Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletter og Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletter: hypromellose (E464), hydroksypropylcellulose (E463), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), karnaubavoks (E903). Segluromet 2,5 mg/1 000 mg tabletter og Segluromet 7,5 mg/1 000 mg tabletter: hypromellose (E464), hydroksypropylcellulose (E463), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), karnaubavoks (E903).

Hvordan Segluromet ser ut og innholdet i pakningen

- Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er beige, 18 x 10 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «2.5/850» på den ene siden og umerket på den andre siden.
- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er rosa, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «2.5/1000» på den ene siden og umerket på den andre siden.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er mørkebrune, 18 x 10 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «7.5/850» på den ene siden og umerket på den andre siden.
- Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er røde, 19,1 x 10,6 mm, ovale, filmdrasjerte tabletter merket med «7.5/1000» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Segluromet er tilgjengelige i blisterpakninger av Alu/PVC/PA/Alu. Pakningsstørrelsene er 14, 28, 56, 60, 168, 180 og 196 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterbrett og 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel: + 370 5 2780247
 msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel.: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
 e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.