

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L- пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Бежова, овална филмирана таблетка, с размери 18 x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „2,5/850“ от едната страна и гладка от другата страна.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Розова, овална филмирана таблетка, с размери 19,1 x 10,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „2,5/1000“ от едната страна и гладка от другата страна.

Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Тъмнокافява, овална филмирана таблетка, с размери 18 x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „7,5/850“ от едната страна и гладка от другата страна.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Червена, овална филмирана таблетка, с размери 19,1 x 10,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „7,5/1000“ от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Segluromet е показан за лечение на възрастни със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения:

- при пациенти с недостатъчен контрол с максималната поносима за тях доза метформин самостоятелно
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет при пациенти с недостатъчен контрол с метформин и тези лекарства
- при пациенти, които вече са на лечение с комбинация от ертуглифлозин и метформин като отделни таблетки.

За резултати от проучвания с оглед комбиниране на терапии, ефекти върху гликемичния контрол, сърдечносъдови събития и проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция (скорост на гломерулна филтрация [GFR] ≥ 90 ml/min)

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. Дозата трябва да бъде индивидуално определена, въз основа на настоящата схема на лечение на пациента, ефективността и поносимостта при използване на препоръчителната дневна доза 5 mg или 15 mg ертуглифлозин, като същевременно не се надвишава максималната препоръчителна дневна доза метформин.

При пациенти с обемно изчерпване се препоръчва коригиране на това състояние преди започване на лечение със Segluromet (вж. точка 4.4).

При пациенти с недостатъчен контрол с метформин (самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет)

Препоръчителната начална доза Segluromet трябва да осигури 2,5 mg ертуглифлозин два пъти дневно (5 mg дневна доза) и доза метформин, подобна на приетата вече доза. При пациенти, които понасят обща дневна доза ертуглифлозин 5 mg, дозата може да бъде повишена до обща дневна доза ертуглифлозин 15 mg, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол.

При пациенти, преминаващи от лечение с отделни таблетки ертуглифлозин и метформин

Пациентите, преминаващи от лечение с отделни таблетки ертуглифлозин (обща дневна доза 5 mg или 15 mg) и метформин на лечение със Segluromet, трябва да приемат същата дневна доза ертуглифлозин и метформин, която са получавали или най-близката терапевтично подходяща доза метформин.

Когато Segluromet се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретагог, може да се наложи по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме веднага щом пациентът си спомни. Пациентите не трябва да приемат две дози Segluromet по едно и също време.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR и най-малко веднъж годишно след това. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст, трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, напр. на всеки 3–6 месеца (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва започване на лечение с този лекарствен продукт при пациенти с GFR по-малко от 45 ml/min (вж. точка 4.4).

Тъй като ефикасността на ертуглифлозин по отношение на гликемичния контрол е понижена при пациентите с умерено бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациентите с тежко бъбречно увреждане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихипергликемични средства (вж. точка 4.4).

Максималната дневна доза метформин за предпочитане трябва да се раздели на 2–3 дневни дози. Факторите, които могат да повишат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4) трябва да се прегледат преди да се обмисли започване на лечение с метформин при пациенти с GFR < 60 ml/min.

Ако не е достъпна дозова форма на Segluromet с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози, трябва да се използват отделните монокомпоненти.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Метформин</u>	<u>Ертуглифлозин</u>
60–89	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Максималната дневна доза е 15 mg. Започнете с 5 mg. Титрирайте до 15 mg, когато е необходимо за гликемичен контрол.
45–59	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 15 mg. Започнете с 5 mg. Титрирайте до 15 mg, когато е необходимо за гликемичен контрол.
30–44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Не се препоръчва започване на лечение.
< 30	Метформин е противопоказан.	Не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Segluromet е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст е по-вероятно да е налице намалена бъбречна функция. Тъй като могат да се появят нарушения на бъбречната функция след започване на лечение с ертуглифлозин, а за метформин е известно, че се екскретира основно чрез бъбреците, затова Segluromet трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст.

Необходима е редовна оценка на бъбречната функция с цел подпомагане на предпазването от свързаната с метформин лактатна ацидоза, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). Трябва да се вземат предвид бъбречната функция и рискът от обемно изчерпване (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Segluromet при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Segluromet трябва да се приема перорално два пъти дневно с храна, за да се намалят нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин. В случай на затруднено преглъщане, таблетката може да бъде счупена или разтрошена, тъй като тя е лекарствена форма с незабавно освобождаване.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза [ДКА]);
- диабетна прекома;
- тежка бъбречна недостатъчност (GFR по-малко от 30 ml/min), терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) или пациенти на диализа (вж. точка 4.4);
- остро състояние, което би могло да промени бъбречната функция, като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок;
- остро или хронично заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или респираторна недостатъчност,
 - скорошен миокарден инфаркт,
 - шок;
- чернодробно увреждане
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Segluromet не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1. Това може да увеличи риска от диабетна кетоацидоза (ДКА) при тези пациенти.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често се проявява при остро влошаване на бъбречната функция, сърдечно-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин възниква при остро влошаване на бъбречната функция и повишава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежко повръщане, диария, треска или намален прием на течности) трябва временно да се преустанови приемът на метформин, като се препоръчва да се установи контакт с медицински специалист.

Приложението на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]), трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатната ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна

недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми, пациентът трябва да прекрати приема на метформин и незабавно да потърси медицинска помощ. Диагностичните лабораторни находки са намалени стойности на рН в кръвта ($<7,35$), повишени нива на плазмения лактат ($> 5 \text{ mmol/l}$) и повишена анионна разлика, и съотношение лактат/пируват.

Пациенти с установени или подозирани митохондриални заболявания:

При пациенти с установени митохондриални заболявания, като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултopodobни епизоди (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) и наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal Inherited Diabetes and Deafness, MIDD), метформин не се препоръчва поради риска от обостряне на лактатна ацидоза и неврологични усложнения, които може да доведат до влошаване на заболяването.

В случай на признаци и симптоми, показателни за MELAS синдром или MIDD, след приема на метформин, лечението с метформин трябва да се спре веднага и да се направи бърза диагностична оценка.

Приложение на йодирани контрастни средства

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контрастно индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Приемът на Segluromet трябва да се преустанови преди или по време на процедурата за образна диагностика и да не се възобновява поне до 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

Бъбречно увреждане

Ефикасността на ертуглифлозин във връзка с гликемичния контрол зависи от бъбречната функция, като гликемичната ефикасност е намалена при пациенти с умерено бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Приложението на Segluromet не трябва да се започва при пациенти с GFR под 45 ml/min . Приложението на Segluromet трябва да се преустанови, когато GFR е постоянно под 45 ml/min .

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на GFR и редовно след това (вж. точка 4.2). По-често проследяване на бъбречната функция се препоръчва при пациенти с GFR под 60 ml/min . Метформин е противопоказан при пациенти с $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ и приемът трябва временно да се преустанови при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Операция

Приемът на Segluromet трябва да се прекрати по време на операция при обща, спинална или епидурална анестезия. Терапията може да бъде възобновена не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през устата, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Хипотония/Обемно изчерпване

Ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза, която може да доведе до намаляване на вътресъдовия обем. Затова може да се появи симптоматична хипотония след започване на лечение със Segluromet (вж. точка 4.8), особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (eGFR по-малко от 60 ml/min/1,73 m² или креатининов клирънс (CrCl) по-малко от 60 ml/min), пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), пациенти на лечение с диуретици или пациенти на антихипертензивно лечение с анамнеза за хипотония. Преди започване на лечение със Segluromet, състоянието на вътресъдовия обем трябва се оцени и коригира, ако има показание за това. Наблюдавайте пациентите за тези признаци и симптоми след започване на терапията.

Поради механизма на действие, ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза и повишава серумния креатинин, а намалява eGFR. Увеличаването на серумния креатинин и намаляването на eGFR са по-големи при пациенти с умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

В случай на заболявания, които могат да доведат до загуба на течност (напр. стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно проследяване на вътресъдовия обем (напр. медицински преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни изследвания, включително хематокрит) и електролитите при пациенти, приемащи ертуглифлозин. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението, докато загубата на течност не бъде коригирана.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на ДКА, включително животозастрашаващи и случаи с летален изход, са съобщавани в клинични изпитвания и постмаркетингови проучвания при пациенти, лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2), включително ертуглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на кръвната захар, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се появи при по-високи дози ертуглифлозин.

Рискът от ДКА трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, болка в корема, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. Ако се появят тези симптоми, пациентите трябва незабавно да бъдат оценени за кетоацидоза, независимо от нивото на кръвната захар.

При пациенти, за които се подозира или диагностицира ДКА, лечението със Segluromet трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението със Segluromet може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение със Segluromet, трябва да се вземат предвид факторите от анамнезата на пациента, които могат да са предразполагащи за кетоацидоза.

Пациентите, които могат да са с по-висок риск от ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти със захарен диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със заболявания, които водят до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти, при които се намаляват дозите инсулин и пациенти с повишени нужди от инсулин поради остро заболяване, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, SGLT2 инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва възобновяване на лечението със SGLT2 инхибитор при пациенти с анамнеза за ДКА, появила се по време на лечение със SGLT2 инхибитор, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на Segluromet при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Segluromet не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се развива често при пациенти с диабет тип 1, които са на лечение със SGLT2 инхибитори.

Ампутации на долен крайник

В дългосрочно проучване за оценка на сърдечносъдови резултати VERTIS CV (оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин по отношение на сърдечносъдовата система, eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular, VERTIS CV), проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване, нетравматични ампутации на долните крайници (предимно на пръст) са съобщавани с честота 2 % (0,57 участници със събитие на 100 пациентогодини), 2,1 % (0,60 участници със събитие на 100 пациентогодини) и 1,6 % (0,47 участници със събитие на 100 пациентогодини) при групите на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Честотата на ампутация на долните крайници е 0,75 и 0,96 спрямо 0,74 събития на 100 пациентогодини съответно за ертуглифлозин 5 mg и ертуглифлозин 15 mg спрямо плацебо. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) в дългосрочни клинични проучвания с SGLT2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите с диабет да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Хипогликемия със съпътстваща употреба на инсулин и инсулинов секретагог

Ертуглифлозин може да повиши риска от хипогликемия, когато се използва в комбинация с инсулин и/или с инсулинов секретагог, за които е известно, че предизвикват хипогликемия (вж. точка 4.8). Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация със Segluromet (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални микотични инфекции

Ертуглифлозин увеличава риска от генитални микотични инфекции. В изпитвания със SGLT2 инхибитори, пациентите с анамнеза за генитални микотични инфекции и необрязани мъже са по-склонни да развият генитални микотични инфекции (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин.

Инфекции на пикочните пътища

Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск от инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли временно спиране на лечението с ертуглифлозин, когато се лекува пиелонефрит или уросепсис.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Фурние)

Съобщени са постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурние) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и антибиотично лечение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат комбинация от симптоми на болка, чувствителност, еритема или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид,

че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Фурние, Segluromet трябва да се преустанови и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Пациенти в старческа възраст

Възможно е пациентите в старческа възраст да имат повишен риск от обемно изчерпване и бъбречно увреждане. Пациентите на възраст 65 и повече години, лекувани с ертуглифлозин, имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване, в сравнение с по-млади пациенти. Рискът от свързана с метформин лактатна ацидоза се увеличава с възрастта на пациента, тъй като при възрастните пациенти е налице по-голяма вероятност от чернодробно, бъбречно или сърдечно увреждане, отколкото при по-младите пациенти. В дългосрочно проучване за оценка на сърдечносъдови резултати VERTIS CV, безопасността и ефикасността са сходни при пациенти на възраст 65 и повече години в сравнение с пациенти под 65 години (вж. точки 4.2 и 4.8). Оценявайте бъбречната функция по-често при пациенти в старческа възраст.

Сърдечна недостатъчност

Липсва опит от клинични проучвания с ертуглифлозин при клас IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA).

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма на действие на ертуглифлозин, пациентите, приемащи Segluromet, ще имат положителен резултат от тест за глюкоза в урината си. Трябва да се използват алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглюцитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерванията на 1,5-AG не са надеждни при оценяване на гликемичния контрол при пациенти, приемащи лекарства, съдържащи SGLT2 инхибитор. Трябва да се използват алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Дефицит на витамин В₁₂

Метформин може да понижи серумните нива на витамин В₁₂. Рискът от ниски нива на витамин В₁₂ се повишава при увеличаване на дозата метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин В₁₂. В случай на съмнение дефицит на витамин В₁₂ (като анемия или невропатия) серумните нива на витамин В₁₂ трябва да се проследяват. Може да се наложи периодично проследяване на нивата на витамин В₁₂ при пациенти с рискови фактори за дефицит на витамин В₁₂. Терапията с метформин трябва да продължи дотогава, докато се понася и не е противопоказана, и да се осигури подходящо коригиращо лечение при дефицит на витамин В₁₂ в съответствие с настоящите клинични насоки.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за фармакокинетичните лекарствени взаимодействия със Segluromet; но такива проучвания са провеждани с ертуглифлозин и метформин, отделните активни вещества на Segluromet.

Ертуглифлозин

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ертуглифлозин може да усилва диуретичния ефект на диуретиците и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулин и инсулиновите секретагози, като сулфониурейни производни, причиняват хипогликемия. Ертуглифлозин може да повиши риска от хипогликемия, когато се използва в комбинация с инсулин и/или с инсулинов секретагог. Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация със Segluromet (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ертуглифлозин

Метаболизмът чрез UGT1A9 и UGT2B7 е основният механизъм за почистване на ертуглифлозин.

Проучванията за взаимодействия, проведени при здрави участници с помощта на единична доза, предполагат, че фармакокинетиката на ертуглифлозин не се променя от ситаглиптин, метформин, глимепирид или симвастатин.

Многократното приложение на дози рифампицин (индуктор на уридин 5' дифосфоглюкуронозилтрансферазата [UGT] и цитохром P450 [CYP]) понижава площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на ертуглифлозин съответно с 39 % и 15 %. Това понижаване на експозицията не се счита за клинично значимо и поради това не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква клинично значим ефект с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

Въздействието на инхибиторите на UGT върху фармакокинетиката на ертуглифлозин не е клинично проучено, обаче потенциалното повишение в експозицията на ертуглифлозин поради инхибиране на UGT, не се счита за клинично значимо.

Ефекти на ертуглифлозин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Проучвания за взаимодействия, проведени при здрави доброволци, предполагат, че ертуглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин, метформин и глимепирид.

Едновременното приложение на симвастатин с ертуглифлозин води до 24 % и 19 % повишение на AUC и C_{max} на симвастатин и съответно 30 % и 16 % повишение на AUC и C_{max} на симвастатиновата киселина. Не е известен механизмът на малките повишения при симвастатин и симвастатинова киселина, като причината не е инхибиране на полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP) от ертуглифлозин. Тези повишения не се считат за клинично значими.

Метформин

Не се препоръчва съпътстваща употреба.

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробно увреждане.

Йодирани контрастни вещества

Приемът на Segluromet трябва да се преустанови преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява поне до 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.4).

Комбинации, изискващи предпазни мерки за употреба

Някои лекарствени продукти могат да повлияят неблагоприятно върху бъбречната функция, което може да повиши риска от лактатна ацидоза, напр. НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназата (COX) II, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Транспортери на органични катиони (organic cation transporters, OCT)

Метформин е субстрат и на двата транспортера - OCT1 и OCT2.

Едновременното приложение на метформин с

- инхибитори на OCT1 (като верапамил) може да понижи ефикасността на метформин.
- индуктори на OCT1 (като рифампицин) може да увеличи стомашно-чревната абсорбция и ефикасността на метформин.
- инхибитори на OCT2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) може да намали бъбречното елиминиране на метформин и така да доведе до повишаване на плазмената концентрация на метформин.
- инхибитори както на OCT1, така и на OCT2 (като кризотиниб, олапариб) може да променят ефикасността и бъбречното елиминиране на метформин.

Затова се препоръчва да се внимава, особено при пациенти с бъбречно увреждане, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с метформин, тъй като плазмената концентрация на метформин може да се повиши. Ако се налага, може да се обмисли коригиране на дозата на метформин, тъй като OCT-инхибитори/индуктори може да променят ефикасността на метформин.

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат съществено хипергликемично действие. Пациентът трябва да бъде информиран и по-често да се извършва проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се коригира по време на лечението с другия лекарствен продукт и при прекратяването му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Segluromet при бременни жени.

От ограничените данни се предполага, че употребата на метформин при бременни жени не е свързана с повишен риск от вродени малформации. Проучвания при животни с метформин не

показват вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Има ограничени данни от употребата на ертуглифлозин при бременни жени. Въз основа на резултатите от проучвания при животни, ертуглифлозин може да повлияе на бъбречното развитие и съзряването (вж. точка 5.3). Затова Segluromet не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Липсва информация относно наличието на ертуглифлозин в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху производството на мляко. Метформин присъства в кърмата. Ертуглифлозин и метформин присъстват в млякото на плъхове в период на лактация. Ертуглифлозин оказва влияние при потомството на плъхове в период на лактация.

Фармакологично медираните ефекти са наблюдавани при млади плъхове, лекувани с ертуглифлозин (вж. точка 5.3). Тъй като съзряването на бъбреците при хора се случва *in utero* и през първите 2 години от живота, когато може да се появи експозиция от кърмене, не може да се изключи риск за новородени/кърмачета. Segluromet не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на Segluromet върху фертилитета при хора не е проучен. При проучвания с животни не са наблюдавани ефекти на ертуглифлозин или метформин върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Segluromet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато Segluromet се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретagog, и за повишения риск от нежелани реакции, свързани с обемното изчерпване, като например постурално вертиго (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Ертуглифлозин и метформин

Безопасността на едновременно прилагани ертуглифлозин и метформин е оценена при 1 083 пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани в продължение на 26 седмици в сбор от две плацебо-контролирани изпитвания: като допълваща терапия с ертуглифлозин към метформин и като допълваща терапия с ертуглифлозин към ситаглиптин и метформин (вж. точка 5.1). Честотата и видът на нежеланите реакции в тези две изпитвания са подобни на нежеланите реакции, наблюдавани при самостоятелно прилагане на ертуглифлозин и метформин, както е описано по-долу в Таблица 1.

Ертуглифлозин

Безопасността и поносимостта на ертуглифлозин са оценени в 7 проучвания с плацебо или контролирани със сравнителен лекарствен продукт при общо 3 409 пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с ертуглифлозин 5 mg или 15 mg. В допълнение, безопасността и поносимостта на ертуглифлозин при пациенти с диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване са оценени във VERTIS CV (вж. точка 5.1) при общо

5 493 пациенти, лекувани с ертуглифлозин 5 mg или 15 mg и средна продължителност на експозицията от 2,9 години.

Сбор от плацебо-контролирани изпитвания

Първичната оценка на безопасността е проведена при сбора от три 26-седмични плацебо-контролирани изпитвания. Ертуглифлозин е използван като монотерапия в едно изпитване и като допълваща терапия в две изпитвания (вж. точка 5.1). Тези данни отразяват експозицията на 1 029 пациенти на ертуглифлозин със средна продължителност на експозицията приблизително 25 седмици. Пациентите получават ертуглифлозин 5 mg (N = 519), ертуглифлозин 15 mg (N = 510) или плацебо (N = 515) веднъж дневно.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничната програма са инфекции на пикочните пътища, вулвовагинална микотична инфекция и други генитални микотични инфекции при жените. Сериозна ДКА възниква рядко (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани според честотата и системно-органния клас (СОК). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота се дефинират съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клинични изпитвания с плацебо и контролирани със сравнителен лекарствен продукт, и постмаркетингов опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции на пикочните пътища ^{†,1} Вулвовагинална микотична инфекция и други генитални микотични инфекции при жени ^{*,†,1}
Чести	Кандидозен баланит и други генитални микотични инфекции при мъже ^{*,†,1}
С неизвестна честота	Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Фурние) ^{*,b}
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия ^{*,†,1} , Понижени нива на витамин В ₁₂ /дефицит ^{*,2}
Редки	ДКА ^{*,†,1}
Много редки	Лактатна ацидоза ^{*,2}
Нарушения на нервната система	
Чести	Нарушения на вкуса ²
Съдови нарушения	
Чести	Обемно изчерпване ^{*,†,1}
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Стомашно-чревни симптоми ^{§,2}
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит ² , Отклонения в чернодробните функционални показатели ²

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Еритем ² , Пруритус ² , Уртикария ²
С неизвестна честота	Обрив ^{b,1}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Повишено уриниране ^{†,1}
Нечести	Дизурия [†] , Повишен креатинин в кръвта/Понижена скорост на гломерулна филтрация ^{†,1}
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Чести	Вулвовагинален пруритус ¹
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Жажда ^{#,1}
Изследвания	
Чести	Променени серумни липиди ^{b,1} , Повишен хемоглобин ^{b,1} , Повишен уреен азот в кръвта (blood urea nitrogen, BUN) ^{a,1}

¹ Нежелана реакция с ертуглифлозин.

² Нежелана реакция с метформин.

* Вижте точка 4.4.

[†] За допълнителна информация вижте подточките по-долу.

§ Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит, се появяват най-често по време на започване на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

[¶] Включва: полакиурия, болезнена нужда за уриниране, полиурия, повишено количество отделена урина и никтурия.

[#] Включва: жажда и полидипсия.

^b Средните процентни промени в сравнение с изходното ниво за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg спрямо плацебо са съответно за холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL-C) 5,8 % и 8,4 % спрямо 3,2%; за общ холестерол 2,8 % и 5,7 % спрямо 1,1 %, а за холестерол в липопротеини с висока плътност (HDL-C) 6,2 % и 7,6 % спрямо 1,9 %. Средните процентни промени в сравнение с изходното ниво за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg спрямо плацебо съответно за триглицериди са -3,9 % и -1,7 % спрямо 4,5 %.

^B Процентът участници, имащи поне 1 повишение в хемоглобин > 2,0 g/dl, е по-висок в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (съответно 4,7 % и 4,1 %) в сравнение с групата на плацебо (0,6 %).

^a Процентът участници, с наличие на повишение на уреиния азот в кръвта (BUN) стойности ≥ 50% и стойност >ГГН, е числено по-висок в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (съответно 7,9 % и 9,8 %) спрямо плацебо групата (5,1 %).

^b Нежеланите реакции са установени чрез постмаркетингово наблюдение.

Описание на избрани нежелани реакции

Ертуглифлозин

Обемно изчерпване

Ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза, която може да доведе до намаляване на вътресъдовия обем и нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване. В сбора от плацебо-контролирани проучвания, честотата на нежеланите събития, свързани с обемно изчерпване (дехидратация, постурално вертиго, пресинкоп, синкоп, хипотония и ортостатична хипотония), е ниска (< 2 %) и не се различава значително между групите на ертуглифлозин и плацебо. При анализите на подгрупи в по-големия сбор от проучвания фаза 3, участници с eGFR

< 60 ml/min/1,73 m², участници на възраст ≥ 65 години и участници, приемащи диуретици имат по-висока честота на обемно изчерпване в групите на ертуглифлозин в сравнение с групата на сравнителния продукт (вж. точки 4.2 и 4.4). При участници с eGFR < 60 ml/min/1,73 m², честотата е 5,1 %, 2,6 % и 0,5 % за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и групата на сравнителния продукт, а за участници с eGFR 45 до < 60 ml/min/1,73 m², честотата е съответно 6,4 %, 3,7 % и 0 %.

Хипогликемия

В сбора от плацебо-контролирани проучвания, честотата на документирана хипогликемия е повишена при ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (5 % и 4,5 %) в сравнение с плацебо (2,9 %). При тази популация, честотата на тежка хипогликемия е 0,4 % във всяка група. Когато ертуглифлозин се използва като монотерапия, честотата на случаите на хипогликемия в двете групи на ертуглифлозин е 2,6 % и 0,7 % в групата на плацебо. Когато се използва като допълнение към метформин, честотата на случаи на хипогликемия е 7,2 % в групата на ертуглифлозин 5 mg, 7,8 % в групата на ертуглифлозин 15 mg и 4,3 % в групата на плацебо.

Когато ертуглифлозин се добавя към метформин и се сравнява със сулфонилурейно производно, честотата на хипогликемия е по-висока за сулфонилурейното производно (27 %) в сравнение с ертуглифлозин (5,6 % и 8,2 % за ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg).

В подпроучвания на VERTIS CV, когато ертуглифлозин е добавен към инсулин със или без метформин, честотата на документирана хипогликемия е 39,4 %, 38,9 % и 37,5 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Когато ертуглифлозин е добавен към сулфонилурейно производно, честотата на хипогликемия е 7,3 %, 9,3 % и 4,2 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Когато ертуглифлозин е добавен към метформин и сулфонилурейно производно, честотата на хипогликемия е 20 %, 26,5 % и 14,5 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, приемащи инсулини, сулфонилурейно производно или меглитиниди като основни лекарствени продукти, документираната хипогликемия е 36 %, 27 % и 36 % съответно за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Диабетна кетоацидоза

Във VERTIS CV е установена кетоацидоза при 19 (0,3 %) пациенти, лекувани с ертуглифлозин и при 2 (0,1 %) пациенти на плацебо. При 7 други клинични изпитвания фаза 3 в програмата за разработка на ертуглифлозин е установена кетоацидоза при 3 (0,1 %) пациенти, лекувани с ертуглифлозин, и 0 (0 %) от пациентите, лекувани със сравнителен лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

Повишено ниво на креатинин в кръвта/Понижена скорост на гломерулна филтрация и свързани с бъбреците събития

Първоначалното повишаване на средния креатинин и понижаването на средната eGFR при пациенти, лекувани с ертуглифлозин, като цяло са преходни по време на продължително лечение. Пациентите с умерено бъбречно увреждане на изходно ниво имат по-големи средни промени, които не се връщат на изходното ниво на 26-та седмица; тези промени се връщат обратно след прекратяване на лечението.

Във VERTIS CV, лечението с ертуглифлозин се свързва с първоначално понижаване на средната eGFR (на седмица 6, -2,7, -3,8 и -0,4 ml/min/1,73 m² съответно в групите на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо), последвано от връщане към изходното ниво. Дългосрочното непрекъснато лечение с ертуглифлозин се свързва с по-бавно понижаване на eGFR в сравнение с плацебо (до седмица 260).

Във VERTIS CV, честотата на нежелани реакции, свързани с бъбреците (напр. остро бъбречно увреждане, бъбречно увреждане, остра преренална недостатъчност) е 4,2 %, 4,3 % и 4,7 % при пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо в

цялата популация и 9,7 %, 10 % и 10,2 % при пациенти, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо при пациенти с eGFR от 30 до по-малко от 60 ml/min/1,73 m².

Генитални микотични инфекции

В сбора от три плацебо-контролирани клинични изпитвания се наблюдават генитални микотични инфекции при жени (напр. генитална кандидоза, генитална гъбична инфекция, вагинална инфекция, вулвит, вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална микотична инфекция, вулвовагинит) при 9,1 %, 12 % и 3 % от жените, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции при жените се случва при 0,6 % и 0 % от пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

В същия сбор се появяват генитални микотични инфекции при мъже (напр. кандидозен баланит, баланопостит, генитална инфекция, генитална гъбична инфекция) при 3,7 %, 4,2 %, и 0,4 % от мъжете, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Генитални микотични инфекции при мъжете се появяват по-често при необрязани мъже. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции при мъжете се появява при 0,2 % и 0 % от пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин и плацебо. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Във VERTIS CV, инфекции на пикочните пътища се появяват при 12,2 %, 12 % и 10,2 % от пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Честотата на сериозните инфекции на пикочните пътища е 0,9 %, 0,4 %, и 0,8 % съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо.

Сред 7 други клинични изпитвания фаза 3 в програмата за разработка на ертуглифлозин, честотата на инфекциите на пикочните пътища е 4 % и 4,1 % за групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg и 3,9 % за плацебо. Повечето от случаите са в лека или умерена степен и не се съобщава за сериозни случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране със Segluromet, прилагайте обичайните поддържащи мерки (напр. отстраняване на неабсорбираното количество от стомашно-чревния тракт, назначаване на клинично наблюдение и започване на поддържащо лечение), в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Ертуглифлозин

Ертуглифлозин не показва токсичност при здрави участници при единични перорални дози до 300 mg и многократни дози до 100 mg дневно в продължение на 2 седмици. Не са установени потенциални остри симптоми и признаци на предозиране. Отстраняването на ертуглифлозин чрез хемодиализа не е проучено.

Метформин

Случвало се е предозиране на метформинов хидрохлорид, включително поглъщане на количества по-големи от 50 g. За хипогликемия се съобщава при приблизително 10 % от случаите, но не е установена причинно-следствена връзка с метформинов хидрохлорид. Съобщава се за лактатна ацидоза при приблизително 32 % от случаите на предозиране с метформин (вж. точка 4.4). Лактатната ацидоза е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница. Метформин подлежи на диализа с клирънс до 170 ml/min при добри хемодинамични условия. Следователно, хемодиализата може да бъде от полза за отстраняване на кумулирания метформин при пациенти, при които се подозира предозиране на метформин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинации на перорални лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD23.

Механизъм на действие

Segluromet комбинира две антихипергликемични средства с комплементарни механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: ертуглифлозин - SGLT2 инхибитор и метформинов хидрохлорид - представител на класа бигваниди.

Ертуглифлозин

SGLT2 е преобладаващият транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкозата от гломерулния филтрат обратно в кръвообращението. Ертуглифлозин е мощен, селективен и обратим SGLT2 инхибитор. Чрез инхибиране на SGLT2, ертуглифлозин намалява бъбречната реабсорбция на филтрирана глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкоза и по този начин повишава екскрецията на глюкозата в урината.

Метформин

Метформин е антихипергликемично средство, което подобрява глюкозния толеранс при пациенти с диабет тип 2, което води до понижаване както на базалната, така и плазмената глюкоза след хранене. Неговите фармакологични механизми на действие са различни от другите класове перорални антихипергликемични средства. Метформин намалява производството на глюкоза в черния дроб, намалява чревната абсорбция на глюкозата и подобрява инсулиновата чувствителност чрез увеличаване на периферното поемане и усвояване на глюкозата. За разлика от сулфониурейните производни, метформин не предизвиква хипогликемия нито при пациенти с диабет тип 2, нито при нормални индивиди, освен при специални обстоятелства (вж. точка 4.5), и не предизвиква хиперинсулинемия. При терапията с метформин инсулиновата секреция остава непроменена, докато нивата на инсулин на гладно и инсулиновият отговор през деня може в действителност да се понижат.

Фармакодинамични ефекти

Ертуглифлозин

Екскреция на глюкозата в урината и обем на урината

Дозозависимо увеличение на количеството глюкоза, екскретирано в урината, се наблюдава при здрави участници и при пациенти със захарен диабет тип 2 след еднократно и многократно прилагане на ертуглифлозин. Моделът доза-отговор показва, че ертуглифлозин 5 mg и 15 mg водят до почти максимална екскреция на глюкоза в урината (urinary glucose excretion, UGE) при

пациенти със захарен диабет тип 2, като представляват съответно 87 % и 96 % от максималното инхибиране.

Клинична ефикасност и безопасност

Както подобряването на гликемичния контрол, така и понижаването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност са неразделна част от лечението на захарен диабет тип 2.

Гликемичен контрол

Гликемичната ефикасност и безопасност на ертуглифлозин в комбинация с метформин са проучени в 4 многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, контролирани с плацебо и със сравнителен лекарствен продукт клинични проучвания фаза 3, включващи 3 643 пациенти с диабет тип 2. В рамките на четирите проучвания, разпределението по раса варира от 66,2 % до 80,3 % от бялата раса, 10,6 % до 20,3 % от азиатски произход, 1,9 % до 10,3 % чернокожи и 4,5 % до 7,4 % други. Латиноамериканците обхващат 15,6 % до 34,5 % от популацията. Средната възраст на пациентите в тези четири проучвания варира от 55,1 до 59,1 години (диапазон от 21 до 86 години); 15,6 % до 29,9 % от пациентите са на възраст ≥ 65 години и 0,6 % до 3,8 % са на възраст ≥ 75 години.

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин

Общо 621 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с монотерапия с метформин ($\geq 1\,500$ mg/ден), участват в рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в комбинация с метформин. Пациентите са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо, прилагани веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин (вж. таблица 2).

Таблица 2: Резултати на седмица 26 от плацебо-контролирано проучване за ертуглифлозин, използван в комбинация с метформин*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Изходно ниво (средно)	8,1	8,1	8,2
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Пациенти [N (%)] с HbA1c <7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Телесно тегло (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Изходно ниво (средно)	84,9	85,3	84,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати (Least squares – LS) са коригирани спрямо време, предхождащо антихипергликемичен лекарствен продукт, eGFR на изходното ниво, рандомизирана група с менопаузален статус и влияние на времето според лечението.

[‡] $p \leq 0,001$ в сравнение с плацебо.

[§] $p < 0,001$ в сравнение с плацебо (въз основа на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Факториално проучване с ертуглифлозин и ситаглиптин като допълваща терапия в комбинация с метформин

Общо 1 233 пациенти с диабет тип 2 участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово 26-седмично проучване, контролирано с активно вещество за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в дози от 5 mg или 15 mg в комбинация със ситаглиптин 100 mg в сравнение с отделните компоненти. Пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с монотерапия с метформин ($\geq 1\,500$ mg/ден), са рандомизирани на едно от петте рамена на активно лечение: ертуглифлозин 5 mg или 15 mg, ситаглиптин 100 mg или ситаглиптин 100 mg в комбинация с 5 mg или 15 mg ертуглифлозин, приложен веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин (вж. таблица 3).

Таблица 3. Резултати на седмица 26 от факториално проучване с ертуглифлозин и ситаглиптин като допълваща терапия в комбинация с метформин, в сравнение с отделните компоненти самостоятелно*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Ситаглиптин 100 mg	Ертуглифлозин 5 mg + ситаглиптин 100 mg	Ертуглифлозин 15 mg + ситаглиптин 100 mg
НbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Изходно ниво (средно)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Разлика спрямо Ситаглиптин				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Ертуглифлозин 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Ертуглифлозин 15 mg (средни LS [†] , 95 % ДИ)					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
Пациенти [N (%)] с НbA1c <7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Телесно тегло (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Изходно ниво (средно)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Разлика спрямо ситаглиптин (средни LS [†] , 95 % ДИ)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] p < 0,001 в сравнение с контролната група.

[§] p < 0,001 в сравнение със съответната доза ертуглифлозин или ситаглиптин (въз основа на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин и ситаглиптин

Общо 463 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с метформин ($\geq 1\,500$ mg/ден) и ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин. Пациентите са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо, прилагани веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин и ситаглиптин (вж. таблица 4).

Таблица 4: Резултати на 26-та седмица от проучване на допълваща терапия с ертуглифлозин в комбинация с метформин и ситаглиптин*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Изходно ниво (средно)	8,1	8,0	8,0
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Телесно тегло (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Изходно ниво (средно)	87,6	86,6	86,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, предшестващо антихипергликемичен лекарствен продукт, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] $p \leq 0,001$ в сравнение с плацебо.

[§] $p < 0,001$ в сравнение с плацебо (на базата на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Проучване, контролирано с активното вещество ертуглифлозин спрямо глимепирид като допълваща терапия в комбинация с метформин

Общо 1 326 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с монотерапия с метформин, участват в рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, 52-седмично проучване, контролирано със сравнителен лекарствен продукт за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в комбинация с метформин. Тези пациенти, които получават монотерапия с метформин ($\geq 1\,500$ mg/ден), са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или глимепирид, прилаган веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин. Лечението с глимепирид започва с доза 1 mg/ден и се титрира до максимална доза 6 или 8 mg/ден (в зависимост от максималната одобрена доза във всяка държава) или до максимална поносима доза, или дозата се понижава за избягване или овладяване на хипогликемия. Средната дневна доза глимепирид е 3 mg (вж. таблица 5).

Таблица 5: Резултати на седмица 52 от проучване, контролирано с активно вещество, сравняващо ертуглифлозин с глимепирид като допълваща терапия при пациенти с недостатъчен контрол при лечение с метформин*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Глимепирид
НbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Изходно ниво (средно)	7,8	7,8	7,8
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Разлика спрямо глимепирид (средни LS [†] , 95 % ДИ)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Телесно тегло (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Изходно ниво (средно)	87,9	85,6	86,8
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Разлика спрямо глимепирид (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, предшестващо антихипергликемичен лекарствен продукт, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] Не по-малка ефикасност се обявява, когато горната граница на двустранния 95 % доверителен интервал (ДИ) за средната разлика е по-малка от 0,3 %.

[§] p <0,001 в сравнение с глимепирид.

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с инсулин (със или без метформин)

В 18-седмично, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано, подпроучване на VERTIS CV за гликемичната ефикасност, общо 1 065 пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване с недостатъчен гликемичен контрол (хемоглобин A1c [HbA1c] между 7 % и 10,5 %) на основно лечение с инсулин ≥ 20 единици/ден (59 % пациенти са получавали също метформин $\geq 1\,500$ mg/ден) са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо веднъж дневно (вж. таблица 6).

Таблица 6: Резултати на седмица 18 от проучване с ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с инсулин (със или без метформин) при пациенти със захарен диабет тип 2*

	Ертуглофлозин 5 mg	Ертуглофлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Изходно ниво (средно)	8,4	8,4	8,4
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] и 95 % ДИ)	-0,6 [‡] (-0,7, -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8, -0,5)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c <7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Телесно тегло (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Изходно ниво (средно)	93,8	92,1	93,3
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-1,6 [‡] (-2,1, -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4, -1,4)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване

на променлива на резултата.

† Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, група на инсулин, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

‡ $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

§ $p < 0,001$ в сравнение с плацебо (на базата на коригирани сравнения на коефициенти на вероятност от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин и сулфонилурейно производно

В 18-седмично, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано, подпроучване на VERTIS CV за гликемичната ефикасност, общо 330 пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване с недостатъчен гликемичен контрол (HbA1c между 7 % и 10,5 %) на основно лечение с метформин ≥ 1500 mg/ден и сулфонилурейно производно са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо веднъж дневно (вж. таблица 7).

Таблица 7: Резултати на седмица 18 от проучване с ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин и сулфонилурейно производно при пациенти със захарен диабет тип 2*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Изходно ниво (средно)	8,4	8,3	8,3
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS†)	-0,9	-1,0	-0,2
Разлика спрямо плацебо (средни LS‡, 95 % ДИ)	-0,7‡ (-0,9, -0,4)	-0,8‡ (-1,0, -0,5)	
Пациенти [N (%)] с HbA1c <7 %	37 (37,0)§	37 (32,7)§	15 (12,8)
Телесно тегло (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Изходно ниво (средно)	92,1	92,9	90,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS†)	-2,0	-2,4	-0,5
Разлика спрямо плацебо (средни LS‡, 95 % ДИ)	-1,6‡ (-2,3, -0,8)	-1,9‡ (-2,6, -1,2)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности по метода на най-малките квадрати са коригирани спрямо време, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

‡ $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

§ $p < 0,001$ в сравнение с плацебо (на базата на коригирани сравнения на коефициенти на вероятност от логистичен регресионен модел, използващ приписани стойности за липсващите данни).

Плазмена глюкоза на гладно (Fasting plasma glucose, FPG)

В три плацебо-контролирани проучвания, ертуглифлозин води до статистически значими понижения на плазмена глюкоза на гладно (FPG). За ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg, плацебо-коригираното понижение на FPG е 1,92 и 2,44 mmol/l като монотерапия, 1,48 и 2,12 mmol/l като допълнение към метформин и 1,40 и 1,74 mmol/l като допълнение към метформин и ситаглиптин.

Комбинацията от ертуглифлозин и ситаглиптин на фона на терапия с метформин води до значително по-големи понижения на FPG в сравнение със ситаглиптин или ертуглифлозин самостоятелно. Комбинацията от ертуглифлозин с дози 5 или 15 mg и ситаглиптин води до постепенно понижение на FPG от 0,46 и 0,65 mmol/l в сравнение с ертуглифлозин самостоятелно или 1,02 и 1,28 mmol/l в сравнение със ситаглиптин самостоятелно.

Ефикасност при пациенти със стойност на HbA1c на изходното ниво $\geq 9\%$

В проучването на ертуглифлозин в комбинация с метформин при пациенти с HbA1c на изходното ниво от 7-10,5 %, плацебо-коригираното понижение на HbA1c за подгрупата пациенти в проучването с HbA1c на изходното ниво $\geq 9\%$ е 1,31 % и 1,43 % съответно с ертуглифлозин 5 mg и 15 mg.

При проучването на пациенти, с недостатъчен контрол при лечение с метформин с HbA1c на изходното ниво от 7,5-11 %, в подгрупата пациенти със стойност на HbA1c на изходното ниво $\geq 10\%$, комбинацията от ертуглифлозин 5 mg или 15 mg със ситаглиптин води до понижения на HbA1c от 2,35 %, съответно 2,66 %, в сравнение с 2,10 %, 1,30 % и 1,82 % за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и съответно ситаглиптин самостоятелно.

Кръвно налягане

Като допълнение към метформин, ертуглифлозин 5 mg и 15 mg води до статистически значими плацебо-коригирани понижения на систолното кръвно налягане (СКН) съответно от 3,7 mmHg и 4,5 mmHg. Като допълнение към метформин и ситаглиптин, ертуглифлозин 5 mg и 15 mg води до статистически значими плацебо-коригирани понижения на СКН съответно от 2,9 mmHg и 3,9 mmHg.

В 52-седмично проучване, контролирано с активно вещество, спрямо глимепирид, пониженията от изходното ниво на СКН са 2,2 mmHg и 3,8 mmHg за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg съответно, докато участници, лекувани с глимепирид, имат повишение в СКН от изходното ниво с 1,0 mmHg.

Анализ на подгрупите

При пациенти с диабет тип 2, лекувани с ертуглифлозин в комбинация с метформин, се наблюдават клинично значими понижения на HbA1c в подгрупите, определени по възраст, пол, раса, етническа принадлежност, географски регион, индекс на телесната маса (ИТМ) на изходното ниво, HbA1c на изходното ниво и продължителност на захарен диабет тип 2.

Сърдечносъдови резултати

Ефектът на ертуглифлозин върху сърдечносъдовия риск при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване е оценен в проучването VERTIS CV, многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, свързано със събития изпитване. Проучването сравнява риска от получаване на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE) между ертуглифлозин и плацебо, когато те са добавени и използвани едновременно със стандартни терапии за лечение на диабет и атеросклеротично сърдечносъдово заболяване.

Общо 8 246 пациенти са рандомизирани (плацебо N=2 747, ертуглифлозин 5 mg N=2 752, ертуглифлозин 15 mg N=2 747) и проследени с медиана от 3 години. Средната възраст е 64 години и приблизително 70 % са мъже.

Всички пациенти в проучването са с недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2 на изходно ниво (HbA1c по-голям или равен на 7 %). Средната продължителност на захарния диабет тип 2 е 13 години, средната стойност на HbA1c на изходно ниво е 8,2 % и средната eGFR е 76 ml/min/1,73 m². Пациентите са лекувани с един (32 %) или повече (67 %) антидиабетни лекарствени продукти, включително метформин (76 %), инсулин (47 %), сулфонилурейни производни (41 %), дипептидил пептидаза -4 (DPP-4) инхибитори (11 %) и глюкагон-подобен пептид -1 (GLP-1) рецепторни агонисти (3 %) на изходно ниво.

Почти всички пациенти (99 %) имат установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване на изходно ниво. Приблизително 24 % от пациентите имат анамнеза за сърдечна недостатъчност. Първичната крайна точка във VERTIS CV е времето до първата поява на MACE (сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт (МИ) или нефатален инсулт).

Ертуглифлозин показва не по-малка ефикасност спрямо плацебо по отношение на МАСЕ (вж. таблица 8). Резултатите за отделните дози 5 mg и 15 mg съответстват на резултатите за групите с комбинирани дози.

При пациенти, лекувани с ертуглифлозин, честотата на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е по-ниска отколкото при пациенти на плацебо (вж. таблица 8 и фигура 1).

Таблица 8: Анализ на МАСЕ и неговите компоненти, и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в проучването VERTIS CV*

Крайна точка [†]	Плацебо (N=2 747)		Ертуглифлозин (N=5 499)		Коефициент на риска спрямо плацебо (ДИ) [‡]
	N (%)	Честота на събитието (на 100 пациентогодини)	N (%)	Честота на събитието (на 100 пациентогодини)	
МАСЕ (Сърдечносъдова (СС) смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85, 1,11)
Нефатален МИ	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86, 1,27)
Нефатален инсулт	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76, 1,32)
СС смърт	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77, 1,11)
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54, 0,90)

N=Брой пациенти, ДИ=Доверителен интервал, СС=Сърдечносъдов, МИ=Миокарден инфаркт.

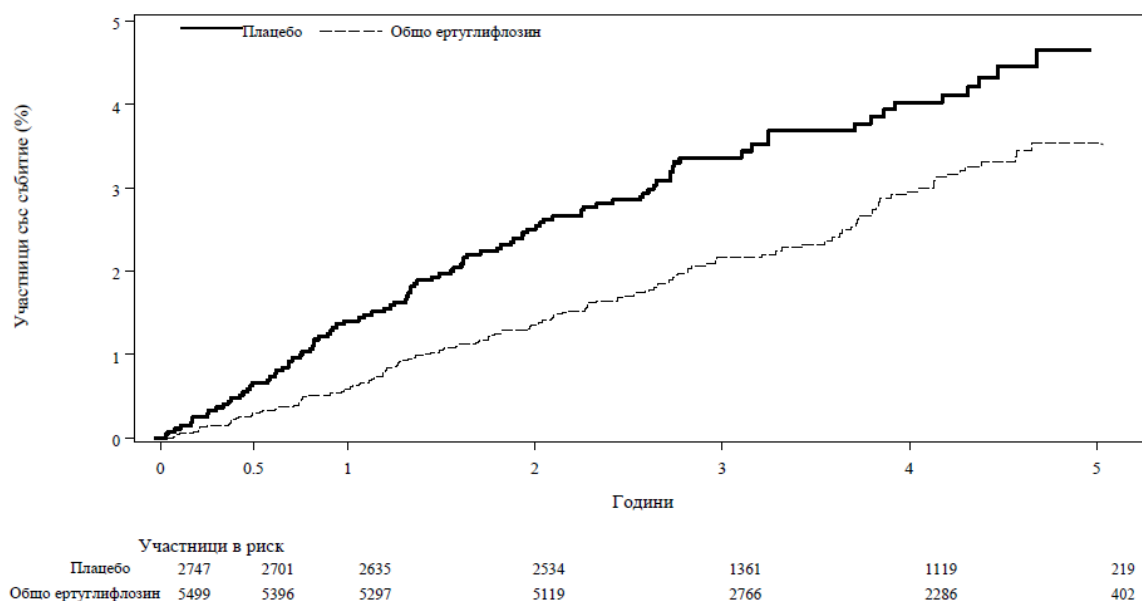
* Анализ на intent-to-treat групата.

[†] МАСЕ е оценено при участници, които са приели поне една доза от проучваното лекарство и при участници, които са преустановили приема на проучваното лекарство преди края на проучването, събития, които се появяват повече от 365 дни след последната доза от проучваното лекарство са цензурирани. Други крайни точки са оценени чрез използване на всички рандомизирани участници и събития, които се появяват по всяко време след първата доза от проучваното лекарство до датата на последния контакт. Общият брой от първите събития е анализиран за всяка крайна точка.

[‡] За МАСЕ е представен 95,6 % ДИ, а за други крайни точки е представен 95 % ДИ.

[#] Не е правена оценка за статистическа значимост тъй като това не е част от предварително определената процедура за последващо изследване.

Фигура 1: Време до първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Segluromet във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Segluromet

Установено е, че Segluromet е биоеквивалентен на едновременно приложените съответстващи дози ертуглифлозин и метформин като отделни таблетки.

Ертуглифлозин

Въведение

Фармакокинетиката на ертуглифлозин е сходна при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. Средните плазмени AUC и C_{max} в стационарно състояние са съответно 398 ng hr/ml и 81 ng/ml, при лечение с 5 mg ертуглифлозин веднъж дневно и съответно 1 193 ng hr/ml и 268 ng/ml, при лечение с 15 mg ертуглифлозин веднъж дневно. Стационарно състояние се достига след 4 до 6 дни при прилагане на ертуглифлозин веднъж дневно. Ертуглифлозин не показва зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 10–40 % след многократно прилагане.

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза ертуглифлозин 5 mg и 15 mg, пиковите плазмени концентрации (медиана на времето за достигане на максимална плазмена концентрация [T_{max}]) на ертуглифлозин се достигат 1 час след приема на дозата на гладно. Плазмените C_{max} и AUC на ертуглифлозин се увеличават пропорционално на дозата след единични дози от 0,5 mg до 300 mg и след многократни дози от 1 mg до 100 mg. Абсолютната перорална бионаличност на ертуглифлозин след приложение на доза 15 mg е приблизително 100 %.

Приложението на ертуглифлозин с храни с високо съдържание на мазнини и калории понижава $C_{\max}$ на ертуглифлозин с 29 % и удължава $T_{\max}$ с 1 час, но не променя AUC в сравнение с прием на гладно. Наблюдаваният ефект на храната върху фармакокинетиката на ертуглифлозин не се счита за клинично значим и ертуглифлозин може да се прилага със или без храна. При клинични проучвания фаза 3, ертуглифлозин е прилаган независимо от храненето.

Ефектите на храната с високо съдържание на мазнини върху фармакокинетиката на ертуглифлозин и метформин, прилагани като таблетки Segluromet, са сравними с тези, съобщавани за отделните таблетки. Храната няма значим ефект върху AUC_{inf} на ертуглифлозин или метформин, но намалява средната $C_{\max}$ на ертуглифлозин с приблизително 41 % и $C_{\max}$ на метформин с приблизително 29 % в сравнение с приема на гладно.

Ертуглифлозин е субстрат на транспортерите Р-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP).

Разпределение

Средният обем на разпределение на ертуглифлозин в стационарно състояние след интравенозна доза е 86 l. Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини е 93,6 % и е независимо от плазмените концентрации на ертуглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се променя значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Съотношението на кръвната към плазмената концентрация на ертуглифлозин е 0,66.

Ертуглифлозин не е субстрат на транспортерите на органични аниони (OAT1, OAT3), транспортерите на органични катиони (OCT1, OCT2) или органични анион-транспортиращи полипептиди (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният механизъм за клирънс на ертуглифлозин. Основният метаболитен път за ертуглифлозин е UGT1A9 и UGT2B7-медирано О-глюкурониране до два глюкуронида, които са фармакологично неактивни при клинично значими концентрации. CYP-медираният (оксидативен) метаболизъм на ертуглифлозин е минимален (12 %).

Елиминиране

Средният системен плазмен клирънс след интравенозна 100 µg доза е 11 l/час. Средният елиминационен полуживот при пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция е изчислено, че е равен на 17 часа въз основа на популационния фармакокинетичен анализ. След прилагане на перорален [¹⁴C]- разтвор на ертуглифлозин при здрави участници, приблизително 41 % и 50 % от радиоактивността, свързана с лекарството, се елиминира с фецеса и съответно урината. Само 1,5 % от приложената доза се екскретира като непроменен ертуглифлозин в урината и 34 % като непроменен ертуглифлозин във фецеса, което вероятно се дължи на жлъчна екскреция на глюкуронидните метаболити и последваща хидролиза до основно съединение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В клинично фармакологично проучване фаза 1 при пациенти с диабет тип 2 и леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (както е определено от eGFR), след еднократен прием на 15 mg ертуглифлозин, средното повишение на AUC на ертуглифлозин е ≤ 1,7 пъти в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Тези повишения на AUC на ертуглифлозин не се считат за клинично значими. Липсват клинично значими разлики в стойностите на $C_{\max}$ на ертуглифлозин между групите с различно увреждане на бъбречната функция. 24-часовата екскреция на глюкоза в урината намалява с нарастването на тежестта на бъбречното увреждане

(вж. точка 4.4). Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини не се повлиява при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Умереното чернодробно увреждане (въз основа на класификацията на Child-Pugh) не води до увеличаване на експозицията на ертуглифлозин. AUC на ертуглифлозин намалява с приблизително 13 %, а $C_{\max}$ намалява с приблизително 21 % в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Това намаление на експозицията на ертуглифлозин не се счита за клинично значимо. Липсва клиничен опит при пациенти с чернодробно увреждане клас C (тежко) според Child-Pugh. Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини не се повлиява при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с ертуглифлозин при педиатрични пациенти.

Въздействие на възраст, телесно тегло, пол и раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта, телесното тегло, полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ертуглифлозин.

Лекарствени взаимодействия

In vitro оценка на ертуглифлозин

При *in vitro* проучвания, ертуглифлозин и глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират или дезактивират CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 или 3A4, и не индуцират CYPs 1A2, 2B6 или 3A4. Ертуглифлозин и глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират активността на UGTs 1A6, 1A9 или 2B7 *in vitro*. Ертуглифлозин е слаб инхибитор на UGTs 1A1 и 1A4 *in vitro* в по-високи концентрации, които не са клинично значими. Глюкуронидите на ертуглифлозин нямат ефект върху техните изоформи. Като цяло, ертуглифлозин е малко вероятно да засегне фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти, елиминирани чрез тези ензими.

Ертуглифлозин или глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират значимо транспортерите P-gp, OCT2, OAT1 или OAT3 или транспортните полипептиди OATP1B1 и OATP1B3 в клинично значими концентрации *in vitro*. Като цяло, ертуглифлозин е малко вероятно да засегне фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери.

Метформин

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на таблетка 500 mg метформинов хидрохлорид, приложена на гладно, е приблизително 50–60 %. Проучвания, използващи единични перорални дози с таблетки от 500 mg до 1 500 mg и 850 mg до 2 550 mg метформинов хидрохлорид, показват, че липсва пропорционалност на дозата при увеличаващи се дози, което се дължи по-скоро на понижена абсорбция, отколкото на промяна в елиминирането. При обичайни клинични дози и схеми на прилагане на таблетки метформинов хидрохлорид, плазмените концентрации на метформин в стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и обикновено са $<1 \mu\text{g/ml}$. По време на контролирани клинични изпитвания с метформин, максималните плазмени нива на метформин не надвишават $5 \mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и леко забавя абсорбцията на метформин, както се вижда от приблизително 40 % по-ниска средна $C_{\max}$, 25 % по-ниска AUC и 35-минутно удължаване на $T_{\max}$ след прилагане на единична таблетка от 850 mg метформин с храна, в сравнение с таблетка със същата концентрация, приложена на гладно. Клиничното значение на тези намаления не е известно.

Разпределение

Привидният обем на разпределение (V/F) на метформин е средно 654 ± 358 l след единични перорални дози на таблетки 850 mg метформинов хидрохлорид. Метформин се свързва незначително с плазмените протеини. Метформин се разпределя в еритроцитите.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен с урината. Не са установени метаболити при хора.

Елиминиране

Бъбречният клирънс е приблизително 3,5 пъти по-голям от креатининовия клирънс, което показва, че тубулната секреция е основният път на елиминиране на метформин. След перорално приложение, приблизително 90 % от абсорбирания метформин се елиминира през бъбреците през първите 24 часа, като плазменият елиминационен полуживот е приблизително 6,2 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с намалена бъбречна функция, полуживотът на метформин в плазмата и кръвта се удължава и бъбречният клирънс намалява пропорционално на намаляването на eGFR (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания на метформин при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Влияние на възраст, телесно тегло, пол и раса

Ограничени данни от контролирани фармакокинетични проучвания на метформин при здрави участници в старческа възраст предполагат, че общият плазмен клирънс на метформин е намален, полуживотът е удължен и C_{max} е повишена в сравнение със здрави млади участници. От тези данни изглежда, че промяната във фармакокинетиката на метформин с остаряването се дължи главно на промяна в бъбречната функция.

Фармакокинетичните показатели на метформин не се различават значително между здравите участници и пациентите с диабет тип 2, когато се анализират по пол. По сходен начин, при контролирани клинични проучвания при пациенти с диабет тип 2, антихипергликемичният ефект на метформин е сравним при мъже и жени.

Не са провеждани проучвания на фармакокинетичните параметри на метформин според раса. В контролирани клинични проучвания на метформин при пациенти с диабет тип 2, антихипергликемичният ефект е сравним при бялата раса (n=249), чернокожите (n=51) и латиноамериканците (n=24).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Обща токсичност

Ертуглифлозин

Проведени са проучвания за токсичност при многократно перорално прилагане при мишки, плъхове и кучета съответно до 13, 26 и 39 седмици. Признаци на токсичност, които са счетени за нежелани, обикновено са наблюдавани при експозиции, по-високи или равни на 77 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора (AUC) при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 15 mg/ден. В повечето случаи токсичността е в съответствие с фармакологията, свързана със загубата на глюкоза в урината и включва намалено телесно тегло и намалено количество мастна тъкан, повишена консумация на храна, диария, дехидратация, намалена глюкоза в серума и повишения в други серумни параметри, отразяващи повишения протеинов метаболизъм, глюконеогенезата и електролитния дисбаланс, промени в урината като полиурия, глюкозурия и калциурия. Микроскопски промени, свързани с глюкозурия и/или калциурия, наблюдавани само при гризачи, включват дилатация на бъбречни тубули, хипертрофия на зона гломерулоза в надбъбречните жлези (плъхове) и увеличение на трабекуларна кост (плъхове). С изключение на повръщане, липсват находки за нежелана токсичност при кучета при 379 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора (AUC) при MRHD 15 mg/ден.

Канцерогенеза

Ертуглифлозин

В двугодишно проучване за канцерогенност при мишки, ертуглифлозин е прилаган перорално през сонда с дози 5, 15 и 40 mg/kg/ден. Не са наблюдавани неопластични находки, свързани с ертуглифлозин, при дози до 40 mg/kg/ден (приблизително 41 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден на базата на AUC). В двугодишното проучване за канцерогенност при плъхове, ертуглифлозин е прилаган перорално през сонда с дози 1,5; 5, и 15 mg/kg/ден. Свързаните с ертуглифлозин неопластични находки включват повишена честота на доброкачествен адrenaлен медуларен феохромоцитом при мъжки плъхове при доза 15 mg/kg/ден. Тази находка се обяснява с малабсорбция на въглехидратите, водеща до промяна на калциевата хомеостаза и не се счита, че има отношение към риска при хора. Нивото, при което не се наблюдават ефекти (no-observed-effect level, NOEL) за неоплазия е 5 mg/kg/ден (приблизително 16 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден).

Метформин

Проведени са дългосрочни проучвания за канцерогенност при плъхове (продължителност на прилагане 104 седмици) и мишки (продължителност на прилагане 91 седмици) с дози до и включително 900 mg/kg/ден и съответно 1 500 mg/kg/ден. Тези дози са приблизително четири пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора 2 000 mg на базата на сравнения на телесната повърхност. Липсват данни за канцерогенност при приложение на метформин при мъжки или женски мишки. По сходен начин не е наблюдаван туморогенен потенциал при приложение на метформин при мъжки плъхове. Въпреки това е налице повишена честота на доброкачествени стромални маточни полипи при женски плъхове, лекувани с 900 mg/kg/ден.

Мутагенеза

Ертуглифлозин

Ертуглифлозин не е мутагенен или кластогенен, със или без метаболитно активиране на микробната обратна мутация, при *in vitro* цитогенетичните (човешки лимфоцити) и *in vivo* микронуклеарните тестове при плъхове.

Метформин

Липсват данни за мутагенен потенциал на метформин в следните *in vitro* тестове: Тест на Ames (*S. typhimurium*), тест за генна мутация (миши лимфомни клетки) или тест за хромозомни аберации (човешки лимфоцити). Резултатите от *in vivo* теста за микроядра при мишки също са отрицателни.

Репродуктивна токсичност

Ертуглифлозин

В проучването за фертилитет и ембрионално развитие при плъхове, на мъжките и женските плъхове се прилага ертуглифлозин с дози 5, 25 и 250 mg/kg/ден. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при доза 250 mg/kg/ден (приблизително 386 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден, въз основа на сравнения на AUC). Ертуглифлозин няма неблагоприятни последици за развитието при плъхове и зайци при експозиции на майката, които са съответно 239 и 1 069 пъти експозицията при хора при максимална клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC. При плъхове при токсична за майката доза (250 mg/kg/ден) се наблюдава по-ниска фетална жизнеспособност и по-висока честота на висцерални малформации при експозиция на майката, която е 510 пъти по-висока от максималната клинична доза 15 mg/ден.

В проучване за пре- и постнатално развитие се наблюдава понижен постнатален растеж и развитие при плъхове, на които е прилаган ертуглифлозин от 6-ти гестационен ден до 21-ви ден от кърменето с дози ≥ 100 mg/kg/ден (приблизително 239 пъти експозицията при хора при максималната клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC). Половото съзряване е забавено и при двата пола при доза 250 mg/kg/ден (изчислена 620 пъти MRHD 15 mg/ден, на базата на AUC).

Когато ертуглифлозин се прилага при млади плъхове от постнатален ден (ПНД) 21 до ПНД 90, период от развитието на бъбреците, съответстващ на края на втори и трети триместър на бременността при хора, се наблюдава повишено тегло на бъбреците, дилатация на бъбречното легенче и тубули и бъбречна тубулна минерализация при експозиция 13 пъти по-висока от максималната клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC. Ефекти върху костите (по-малка дължина на бедрената кост, увеличена трабекуларна кост на бедрената кост), както и последиците от забавен пубертет се наблюдават при експозиция 817 пъти MRHD 15 mg/ден въз основа на AUC. Ефектите върху бъбреците и костите не отшумяват напълно след 1-месечен период на възстановяване.

Метформин

Фертилитетът на мъжките или женските плъхове не се влияе от метформин, когато се прилага с дози до 600 mg/kg/ден, което е приблизително три пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора, въз основа на сравненията на телесната повърхност. Метформин няма неблагоприятни последици за развитието, когато се прилага на плъхове и зайци с дози до 600 mg/kg/ден. Това представлява експозиция от около 2 и 6 пъти експозицията при максималната препоръчителна доза при хора 2 000 mg въз основа на сравнения на телесната повърхност съответно при плъхове и зайци. Определянето на концентрациите при фетуса показва, че плацентата се явява частична бариера за метформин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Повидон K29-32 (E1201)
Микрокристална целулоза (E460)
Кросповидон (E1202)
Натриев лаурилсулфат (E487)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки и Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)
Карнаубски восък (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки и Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Карнаубски восък (E903)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Al/PVC/PA/Al.

Опаковки от 14, 28, 56, 60, 168, 180 и 196 филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Опаковки от 30x1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 март 2018 г.

Дата на последно подновяване: 09 ноември 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

49 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1265/029

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 2,5 mg/850 mg таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

49 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1265/030

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

49 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1265/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 7,5 mg/850 mg таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

49 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1265/032

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/метформинов хидрохлорид
(ertugliflozin/metformin hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Segluromet и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Segluromet
3. Как да приемате Segluromet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Segluromet
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Segluromet и за какво се използва

Какво представлява Segluromet

Segluromet съдържа две активни вещества-ертуглифлозин и метформин. Всяко от тях принадлежи към група лекарства, наречени „перорални антидиабетни средства“. Това са лекарства, които се приемат през устата за лечение на диабет.

- Ертуглифлозин принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на натриево-глюкозен ко-транспортър 2 (SGLT2).
- Метформин принадлежи към клас лекарства, наречени бигваниди.

За какво се използва Segluromet

- Segluromet понижава нивата на кръвната захар при възрастни пациенти (на възраст от 18 и повече години) с диабет тип 2.
- Той също така може да помогне за предотвратяване на сърдечна недостатъчност при пациенти със захарен диабет тип 2.
- Segluromet може да се използва вместо да се приемат ертуглифлозин и метформин като отделни таблетки.
- Segluromet може да се използва самостоятелно или с някои други лекарства, които понижават кръвната захар.
- Трябва да продължите да спазвате диетата си и физическите упражнения, докато приемате Segluromet.

Как действа Segluromet

- Ертуглифлозин действа чрез блокиране на SGLT2 протеина в бъбреците. Това води до отстраняване на кръвната захар с урината Ви.

- Метформин действа чрез понижаване на производството на захар (глюкоза) в черния дроб.

Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин или инсулинът, който се произвежда, не действа така добре както би трябвало. Това води до високо ниво на захар в кръвта Ви. Когато това се случи, това може да доведе до сериозни здравословни проблеми, като сърдечни заболявания, бъбречни заболявания, слепота и лошо кръвообращение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Segluromet

Не приемайте Segluromet

- ако сте алергични към ертуглифлозин или метформин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате силно намалена бъбречна функция или нужда от диализа.
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което веществата, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и могат да доведат до диабетна прекома. Симптомите включват болка в стомаха, ускорено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако имате тежка инфекция или сте дехидратирани.
- ако наскоро сте имали инфаркт или имате тежки проблеми с кръвообращението, като „шок“ или затруднения с дишането.
- ако имате чернодробни проблеми.
- ако пиете алкохол в големи количества, или редовно, или само от време на време (моля вижте точка „Segluromet с алкохол“).

Не приемайте Segluromet, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемете Segluromet.

Предупреждения и предпазни мерки

Риск от лактатна ацидоза

Segluromet може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират добре. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте допълнително информацията по-долу), чернодробни проблеми и всякакви заболявания, при които в някоя част от организма снабдяването с кислород е намалено (като остро тежко сърдечно заболяване).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Говорете с Вашия лекар незабавно за допълнителни указания:

- ако е установено, че страдате от наследствено генетично заболяване, повлияващо митохондриите (компонентите, които произвеждат енергия в клетките), като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни епизоди (МЕЛАС синдром) или наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal Inherited Diabetes and Deafness, MIDD).
- ако имате някой от тези симптоми след започване на лечение с метформин: припадък, намалени познавателни способности, затруднени движения на тялото, симптоми, показателни за увреждане на нервите (напр. болка или изтръпване), мигрена и глухота.

Спрете приема на Segluromet за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация (значителна загуба на телесни течности) като тежко

повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Segluromet и незабавно се свържете с лекар или с най-близката болница, ако имате някой от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане
- болки в стомаха (коремни болки)
- мускулни крампи
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора
- затруднено дишане
- понижена телесна температура и забавен пулс
- лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди и по време на приема на Segluromet, ако:

- имате проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери доколко добре работят бъбреците Ви.
- имате или сте имали инфекции на пикочните пътища.
- имате или сте имали гъбични инфекции на вагината или пениса.
- имате диабет тип 1. Segluromet не трябва да се използва за лечение на това заболяване, тъй като може да увеличи риска от диабетна кетоацидоза при тези пациенти.
- приемате други лекарства за диабет; има по-голяма вероятност да получите ниска кръвна захар с определени лекарства.
- може да сте изложени на риск от дехидратация (например, ако приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина [диуретици] или понижават кръвното налягане, или сте на възраст над 65 години). Попитайте за начините за предотвратяване на обезводняването.
- при Вас се наблюдава бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост или умора, сладникава миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различен мирис на урината или потта, незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – проблем, който може да получите вследствие от диабета, поради повишените нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта, наблюдавани при тестове. Рискът от развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, внезапно понижаване на дозата на инсулин или повишени нужди от инсулин, поради голяма операция или сериозно заболяване.

Важно е да преглеждате ходилата си редовно и да се придържате към всички други съвети по отношение на грижата за ходилата, дадени от Вашия медицински специалист.

Незабавно говорете с Вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрената на Фурние трябва незабавно да се лекува.

Когато това лекарство се използва в комбинация с инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса, нивото на кръвната захар може да спадне (хипогликемия). Вашият лекар може да намали дозата на Вашия инсулин или другото лекарство.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Segluromet по време на процедурата и за известно време след това. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението със Segluromet.

По време на лечението със Segluromet, Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция най-малко веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

Глюкоза в урината

Поради механизма на действие на Segluromet, тестовите за захар (глюкоза) в урината Ви ще бъдат положителни, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Деца и юноши на възраст под 18 години не трябва да използват това лекарство. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефективно при употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Segluromet

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата Segluromet. По-специално, кажете на Вашия лекар:

- ако приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици).
- ако приемате други лекарства, които намаляват кръвната захар, като например инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса.
- ако приемате лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб).
- ако приемате някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти).
- ако приемате кортикостероиди (използвани за лечение на различни заболявания като тежко възпаление на кожата или астма).
- ако приемате бета-2 агонисти като салбутамол или тербуталин (използвани за лечение на астма).
- ако приемате лекарства, които могат да променят количеството на метформин в кръвта Ви, особено ако имате намалена функция на бъбреците (верапамил, рифампицин, циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол, кризотиниб или олапариб).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар.

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообращението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Segluromet преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението със Segluromet.

Segluromet с алкохол

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Segluromet, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Segluromet може да увреди плода. Ако сте бременна, говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да контролирате кръвната си захар, докато сте бременна. Не използвайте Segluromet, ако сте бременна.

Не е известно дали Segluromet преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си, ако приемате това лекарство. Не използвайте Segluromet, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, приемът на това лекарство в комбинация с инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса, може да доведе до силно спадане на кръвната захар (хипогликемия), което може да причини симптоми като треперене, изпотяване и промени в зрението и може да повлияе способността Ви да шофирате и работите с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, ако се чувствате замаяни докато приемате Segluromet.

Segluromet съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Segluromet

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По колко да приемате

- Препоръчителната доза Segluromet е една таблетка два пъти дневно.
- Дозата Segluromet, която приемате, зависи от Вашето състояние и количеството ертуглифлозин и метформин, необходими за контролиране на кръвната Ви захар.
- Вашият лекар ще предпише правилната доза. Не променяйте дозата си, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Прием на това лекарство

- Глътнете таблетката; ако имате затруднения с преглъщането, таблетката може да бъде счупена или разтрошена.
- Приемайте една таблетка два пъти дневно. Опитайте се да я вземате по едно и също време всеки ден; това ще Ви помогне да си спомните да я вземете.
- Най-добре е таблетката да се приема с храна. Това ще намали вероятността да имате разстроен стомах.
- Трябва да продължите да спазвате диетата си и физическите упражнения, докато приемате Segluromet.

Ако сте приели повече от необходимата доза Segluromet

Ако сте приели твърде много Segluromet, веднага се свържете с лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Segluromet

Как да постъпите, ако сте забравили да вземете таблетка, зависи от това колко време остава до следващата доза.

- Ако до следващата Ви доза остават 12 часа или повече, приемете дозата Segluromet веднага щом се сетите. След това приемете следващата си доза в обичайното време.

- Ако до следващата Ви доза остават по-малко от 12 часа, прескочете пропуснатата доза. След това приемете следващата си доза в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две дози по едно и също време), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Segluromet

Не трябва да спирате приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Ако спрете приема на лекарството, нивото на кръвната Ви захар може да се повиши отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Лактатна ацидоза (много редки, може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Segluromet може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да спрете приема на Segluromet и незабавно да се свържете с лекар или с най-близката болница, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.

Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви със Segluromet.

Некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“ относно симптомите).

Ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе, незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако забележите следните нежелани реакции:

Инфекции на пикочните пътища (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Признаците на инфекция на пикочните пътища са:

- парене при уриниране
- урина, която изглежда мътна
- болка в таза или средата на гърба (когато има инфекция на бъбреците)

Макар това да не е често, ако имате повишена температура или забележите кръв в урината си, незабавно уведомете Вашия лекар.

Дехидратация (загуба на прекалено много вода от тялото; чести, може да засегнат до 1 на 10 души)

Симптомите на дехидратация включват:

- сухота в устата
- световъртеж, замаяност или слабост, особено когато се изправите
- припадък

Възможно е да сте по-склонни да се дехидратирате, ако:

- имате проблеми с бъбреците
- приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици) или понижават кръвното налягане
- сте на възраст 65 години или повече

Ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия; чести)

Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниските нива на кръвна захар и какво да правите, ако имате някой от симптомите или признаците по-долу. Лекарят може да намали дозата на Вашия инсулин или другото лекарство за диабет.

Признаците и симптомите на ниска кръвна захар могат да включват:

- главоболие
- сънливост
- раздразнителност
- глад
- световъртеж
- обърканост
- изпотяване
- чувство на нервност
- слабост
- учестен пулс

Ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро.

Други нежелани реакции включват:

Много чести

- вагинална кандидоза (млечница)
- гадене (повдигане)
- повръщане
- диария
- болка в стомаха
- загуба на апетит

Чести

- гъбични инфекции на пениса
- промени в уринирането, включително спешна необходимост от по-често уриниране в по-големи количества или през нощта
- жажда
- вагинален сърбеж
- промяна във вкуса

- кръвните изследвания е възможно да покажат промени в количеството на урея в кръвта Ви
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на общия и лошия холестерол (наречен холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL) – вид масти в кръвта)
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на червените кръвни клетки в кръвта (наречен хемоглобин)
- намалени или ниски нива на витамин В₁₂ в кръвта (симптомите може да включват прекалена умора, възпален и зачервен език (глосит), изтръпване (парестезия) или бледа или жълта кожа). Вашият лекар може да назначи някои изследвания, за да се открие причината за Вашите симптоми, тъй като някои от тях може също да са причинени от диабета или други здравословни проблеми, които не са свързани с лечението.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- кръвните изследвания е възможно да покажат промени, свързани с бъбречната функция (като „креатинин“)

Много редки

- нарушения на чернодробната функция
- хепатит (проблем с черния дроб)
- уртикария
- зачервяване на кожата
- сърбеж

С неизвестна честота

- обрив

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Segluromet

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Segluromet

- Активните вещества са ертуглифлозин и метформин.
 - o Всяка филмирана таблетка Segluromet 2,5 mg/850 mg съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
 - o Всяка филмирана таблетка Segluromet 2,5 mg/1 000 mg съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 2,5 mg ертуглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
 - o Всяка филмирана таблетка Segluromet 7,5 mg/850 mg съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
 - o Всяка филмирана таблетка Segluromet 7,5 mg/1 000 mg съдържа ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина, еквивалентна на 7,5 mg ертуглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
- Другите съставки са:
 - o Ядро на таблетката: повидон (K29-32) (E1201), микрокристална целулоза (E460), кросповидон (E1202), натриев лаурилсулфат (E487), магнезиев стеарат (E470b).
 - o Филмово покритие: Segluromet 2,5 mg/850 mg таблетки и Segluromet 7,5 mg/850 mg таблетки: хипромелоза (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), карнаубски восък (E903).
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg таблетки и Segluromet 7,5 mg/1 000 mg таблетки: хипромелоза (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), карнаубски восък (E903).

Как изглежда Segluromet и какво съдържа опаковката

- Segluromet 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки (таблетки) са бежови, овални филмирани таблетки, с размери 18 x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „2,5/850“ от едната страна и гладки от другата страна.
- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки (таблетки) са розови, овални филмирани таблетки, с размери 19,1 x 10,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „2,5/1000“ от едната страна и гладки от другата страна.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg филмирани таблетки (таблетки) са тъмнокафяви, овални филмирани таблетки, с размери 18 x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „7,5/850“ от едната страна и гладки от другата страна.
- Segluromet 7,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки (таблетки) са червени, овални филмирани таблетки, с размери 19,1 x 10,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „7,5/1000“ от едната страна и гладки от другата страна.

Segluromet се предлага в блистери (Al/PVC/PA/Al). Опаковки с 14, 28, 56, 60, 168, 180 и 196 филмирани таблетки в неперфорирани блистери и 30 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични доза.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.