ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 7,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 7,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

Beige, 18 x 10 mm große, ovale Filmtabletten mit der Prägung „2.5/850“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten

Pinke, 19,1 x 10,6 mm große, ovale Filmtabletten mit der Prägung „2.5/1000“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten

Dunkelbraune, 18 x 10 mm große, ovale Filmtabletten mit der Prägung „7.5/850“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten

Rote, 19,1 x 10,6 mm große, ovale Filmtabletten mit der Prägung „7.5/1000“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Segluromet ist bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter der maximal tolerierten Dosis Metformin allein unzureichend gesenkt werden kann
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, welcher unzureichend kontrolliert ist unter der Einnahme von Metformin und diesen Arzneimitteln
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Metformin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf die Kombinationen von Therapien, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, die kardiovaskulären Ereignisse und die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 90 ml/min)

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosis sollte individuell für den Patienten auf Basis der bestehenden Gesamttherapie, der Wirksamkeit und Verträglichkeit der empfohlenen täglichen Dosis von 5 mg oder 15 mg Ertugliflozin festgelegt werden, ohne jedoch die maximal empfohlene Tagesdosis für Metformin zu überschreiten.

Bei Patienten mit einer Hypovolämie wird empfohlen, diese vor Beginn der Behandlung mit Segluromet entsprechend zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die unter Metformin (entweder alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes) unzureichend eingestellt sind
Die empfohlene Anfangsdosis für Segluromet ergibt sich aus Ertugliflozin in einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg (5 mg Gesamttagesdosis) sowie einer Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Gesamttagesdosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin als Gesamttagesdosis vertragen, auf 15 mg Ertugliflozin erhöht werden.

Patienten, die von den entsprechenden Monopräparaten mit Ertugliflozin und Metformin umgestellt werden
Patienten, die von den entsprechenden Monopräparaten mit Ertugliflozin (5 mg oder 15 mg Gesamttagesdosis) und Metformin auf Segluromet umgestellt werden, sollten die gleiche bisherige Gesamttagesdosis Ertugliflozin und Metformin oder die therapeutisch nächstliegende Metformindosis, erhalten.

Wenn Segluromet in Kombination mit Insulin oder mit einem Insulin-Sekretagogum (einem Arzneimittel zur Anregung der Insulinsekretion) angewendet wird, kann es notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Ausgelassene Dosis

Falls eine Einnahme vergessen wurde, sollte diese nachgeholt werden, sobald der Patient daran denkt. Die Patienten sollten nicht die doppelte Dosis Segluromet zur gleichen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR bestimmt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der Beginn einer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird bei Patienten mit einer GFR unter 45 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Da die blutzuckersenkende Wirkung von Ertugliflozin bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wahrscheinlich nicht vorhanden ist, sollte, falls eine weitere Blutzuckerkontrolle erforderlich ist, die zusätzliche Gabe anderer antihyperglykämischer Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die maximale Gesamttagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2-3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min begonnen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Segluromet erhältlich ist, sollten statt der fixen Kombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

GFR (ml/min)	**Metformin**	**Ertugliflozin**
60-89	Die maximale Gesamttagesdosis beträgt 3 000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Die maximale Gesamttagesdosis beträgt 15 mg. Beginn einer Behandlung mit 5 mg. Zur Blutzuckerkontrolle bei Bedarf auf 15 mg hochtitrieren.
45-59	Die maximale Gesamttagesdosis beträgt 2 000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die maximale Gesamttagesdosis beträgt 15 mg. Beginn einer Behandlung mit 5 mg. Zur Blutzuckerkontrolle bei Bedarf auf 15 mg hochtitrieren.
30-44	Die maximale Gesamttagesdosis beträgt 1 000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Der Beginn einer Behandlung wird nicht empfohlen.
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Segluromet ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten
Die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist bei älteren Patienten höher. Da Abweichungen der Nierenfunktion nach Beginn der Behandlung mit Ertugliflozin auftreten können und Metformin bekanntermaßen vornehmlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte Segluromet bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion ist generell und insbesondere bei älteren Patienten notwendig um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose besser vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4). Die Nierenfunktion und das Risiko einer Hypovolämie sollten beachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Segluromet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Segluromet sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen durch Metformin zu verringern. Bei Schluckbeschwerden kann die Tablette zerteilt oder zermahlen werden, da es sich um eine Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung handelt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose [DKA]);
- diabetisches Präkoma;
- schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min), terminale Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) oder dialysepflichtige Patienten (siehe Abschnitt 4.4);
- akute Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie z. B.:
  - Dehydratation,
  - schwere Infektionen,
  - Schock;
- akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie z. B.:
  - Herz- oder Lungeninsuffizienz,
  - kürzlich erlittener Myokardinfarkt,
  - Schock;
- eingeschränkte Leberfunktion;
- akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Segluromet sollte nicht bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus angewendet werden. Es kann das Risiko einer diabetischen Ketoazidose (DKA) bei diesen Patienten erhöhen.

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerem Erbrechen oder Diarrhö, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und Nichtsteroidale Antirheumatika [NSARs]), sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung:
Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Segluromet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin hinsichtlich der Blutzuckersenkung hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die glykämische Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert ist, und wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ausbleibt (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Behandlung mit Segluromet sollte bei Patienten mit einer GFR unter 45 ml/min nicht begonnen werden. Die Behandlung mit Segluromet sollte bei einer GFR anhaltend unter 45 ml/min abgebrochen werden.

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion wird bei Patienten mit einer GFR unter 60 ml/min empfohlen. Die Anwendung von Metformin ist bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min kontraindiziert und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Chirurgische Eingriffe

Segluromet muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Hypotonie/Hypovolämie

Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einem intravaskulären Volumenmangel führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit Segluromet (siehe Abschnitt 4.8) insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73 m^2 oder einer Kreatinin-Clearance [CrCl] unter 60 ml/min), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei Patienten, die Diuretika einnehmen, oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit Segluromet sollte der Volumenstatus überprüft und, sofern angezeigt, korrigiert werden. Die Patienten sind auf entsprechende Anzeichen und Symptome einer Hypotonie/Hypovolämie nach Therapiebeginn zu überwachen.

Aufgrund des Wirkmechanismus induziert Ertugliflozin eine osmotische Diurese und führt zu einem Anstieg des Serumkreatinins und einer Abnahme der eGFR. Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der eGFR waren bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird empfohlen, die Patienten, die Ertugliflozin erhalten, sorgfältig hinsichtlich ihres Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Laboruntersuchungen einschließlich Bestimmung des Hämatokriten) und ihrer Elektrolytwerte zu überwachen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden bis der Flüssigkeitsverlust korrigiert wurde.

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Natrium-Glucose-Co-Transporter 2(SGLT2)-Inhibitoren, einschließlich Ertugliflozin, erhielten.. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Ertugliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Segluromet sofort abzusetzen.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Segluromet kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Segluromet sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2 Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen [LADA] oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Segluromet bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und Segluromet sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1 Diabetes angewendet werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1 Diabetes mit SGLT2-Inhibitoren behandelt werden.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Im Rahmen der Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Endpunkte (*cardiovasular outcome)* VERTIS-CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy an Safety, CardioVascular), einer Studie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, wurden hinsichtlich nicht-traumatischer Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) mit einer Inzidenz von 2 % (0,57 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), 2,1 % (0,60 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) bzw. 1,6 % (0,47 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) für die Ertugliflozin 5 mg-, Ertugliflozin 15 mg- bzw. Placebogruppen beobachtet. Die Ereignisraten für Amputationen der unteren Gliedmaßen waren 0,75 bzw. 0,96 versus 0,74 Ereignisse pro 100 Patientenjahre für Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg versus Placebo. Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) ist in klinischen Langzeitstudien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus mit SGLT2-Inhibitoren beobachtet worden. Es ist nicht bekannt, ob dies einen Klasseneffekt darstellt. Daher ist es wichtig Patienten mit Diabetes eine routinemäßige vorbeugende Fußpflege zu empfehlen.

Hypoglykämie bei gemeinsamer Anwendung mit Insulin und Insulin-Sekretagoga

Ertugliflozin kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn es gemeinsam mit Insulin und/oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird, da diese bekanntlich Hypoglykämien verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Segluromet notwendig sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu minimieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Genitale Pilzinfektionen

Ertugliflozin erhöht das Risiko für genitale Pilzinfektionen. In klinischen Studien mit SGLT2-Inhibitoren kam es bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung mit höherer Wahrscheinlichkeit zu genitalen Pilzinfektionen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden.

Harnwegsinfektionen

Die Glucoseausscheidung über den Urin kann mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Segluromet abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für eine Hypovolämie und eine eingeschränkte Nierenfunktion haben. Patienten über 65 Jahre, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, hatten eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie als jüngere Patienten. Das Risiko für eine Metformin-assoziierte Laktatazidose nimmt mit dem Alter der Patienten zu, da ältere Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine eingeschränkte Nieren-, Leber- oder Herzfunktion haben als jüngere Patienten. In der Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Endpunkte VERTIS-CV waren Sicherheit und Wirksamkeit ähnlich bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, verglichen mit Patienten unter 65 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Die Nierenfunktion sollte bei älteren Patienten häufiger kontrolliert werden.

Herzinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ertugliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse IV vor.

Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Ertugliflozin fallen Urintests auf Glucose bei mit Segluromet behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Einfluss auf den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Die Überwachung der Blutzuckerkontrolle mit Hilfe des 1,5-AG Assays wird aufgrund unzuverlässiger Messergebnisse des 1,5-AG Assays bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die SGLT2-Inhibitoren enthalten, nicht empfohlen. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Vitamin-B12-Mangel

Metformin kann den Vitamin-B12-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin-B12-Spiegels steigt mit zunehmender Metformindosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, von denen bekannt ist, dass sie einen Vitamin-B12-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf einen Vitamin-B12-Mangel (wie z. B. bei Anämie oder Neuropathie) sollten die Vitamin-B12-Serumspiegel überwacht werden. Eine regelmäßige Vitamin-B12-Überwachung könnte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist. Eine geeignete Korrekturbehandlung für Vitamin-B12-Mangel sollte im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Segluromet durchgeführt. Diese Studien wurden jedoch mit Ertugliflozin und Metformin, den in Segluromet enthaltenen Einzelwirkstoffen, durchgeführt.

Ertugliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika
Ertugliflozin kann die diuretische Wirkung von Diuretika verstärken und so das Risiko für eine Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin und Insulin-Sekretagoga
Insulin und Insulin-Sekretagoga wie Sulfonylharnstoffe verursachen Hypoglykämien. Ertugliflozin kann das Risiko für eine Hypoglykämie erhöhen, sofern es gemeinsam mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Segluromet notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin
Ertugliflozin wird hauptsächlich mittels Metabolisierung durch UGT1A9 und UGT2B7 ausgeschieden.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Ertugliflozin durch Sitagliptin, Metformin, Glimepirid oder Simvastatin nach Einmalgabe nicht beeinflusst wird.

Die mehrfache Gabe von Rifampicin (ein Uridin-5´-trihydrogendiphosphat-Glukuronosyltransferase [UGT]- und Cytochrom P450 [CYP]-Induktor) führt zu einer Reduktion der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*Area under the curve,* AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von Ertugliflozin um 39 % bzw. 15 %. Diese Reduktion der Exposition wird als klinisch nicht relevant erachtet, sodass keine Dosisanpassung empfohlen wird. Ein klinisch relevanter Einfluss durch andere Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Der Einfluss von UGT-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin wurde klinisch nicht untersucht. Ein möglicher Anstieg der Exposition von Ertugliflozin durch Hemmung von UGT wird nicht als klinisch relevant angesehen.

Wirkungen von Ertugliflozin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel
Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass Ertugliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin, Metformin und Glimepirid hat.

Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Ertugliflozin führte zu einem Anstieg der AUC und C_{max} von Simvastatin um 24 % bzw. 19 % und zu einem Anstieg der AUC und C_{max} von Simvastatinsäure um 30 % bzw. 16 %. Der Mechanismus für den leichten Anstieg von Simvastatin und Simvastatinsäure ist nicht bekannt und wird nicht durch eine Hemmung vom Organo-Anion-

Transporter (OATP) durch Ertugliflozin verursacht. Diese Anstiege werden als klinisch nicht relevant erachtet.

Metformin

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Alkohol
Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

Jodhaltige Kontrastmittel
Segluromet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens abgesetzt werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, Angiotensin-Konversionsenzym(ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Organische Kationen-Transporter (OCT)
Metformin ist ein Substrat für die beiden organischen Kationen-Transporter OCT1 und OCT2.

Die gemeinsame Anwendung von Metformin mit
- OCT1-Inhibitoren (wie z. B. Verapamil) können die Wirksamkeit von Metformin verringern.
- OCT1-Induktoren (wie z. B. Rifampicin) können die gastrointestinale Resorption und die Wirksamkeit von Metformin erhöhen.
- OCT2-Inhibitoren (wie z. B. Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol) können die renale Elimination von Metformin verringern und dadurch zu einem Anstieg der Metformin Plasmaspiegel führen.
- Inhibitoren von sowohl OCT1 als auch OCT2 (wie z. B. Crizotinib, Olaparib) können die Wirksamkeit und renale Elimination von Metformin verändern.

Demzufolge ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gemeinsam mit Metformin angewendet werden, da die Metformin Plasmaspiegel ansteigen können. Bei Bedarf können Dosisanpassungen von Metformin in Betracht gezogen werden, da OCT-Inhibitoren/Induktoren die Wirksamkeit von Metformin verändern können.

Glukokortikoide (systemisch und topisch), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit derartigen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Segluromet bei Schwangeren vor.

Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei Schwangeren nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit Metformin ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ertugliflozin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Ertugliflozin die Entwicklung und Reifung der Nieren beeinflussen (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte Segluromet während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ertugliflozin in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung hat. Metformin geht in die Muttermilch über. Ertugliflozin und Metformin gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Ertugliflozin hatte Auswirkungen auf deren Nachkommen. Bei juvenilen Ratten wurden pharmakologisch vermittelte Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Da die Reifung der Nieren beim Menschen in der Gebärmutter und während der ersten 2 Lebensjahre bei möglicher Exposition durch das Stillen stattfindet, kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Segluromet sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Segluromet auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Ertugliflozin oder Metformin auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Segluromet hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von Segluromet in Kombination mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum das Risiko für eine Hypoglykämie besteht und das Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie wie z. B. orthostatischer Schwindel erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ertugliflozin und Metformin

Die Sicherheit von gemeinsam angewendetem Ertugliflozin und Metformin wurde im Rahmen von zwei placebokontrollierten Studien bei insgesamt 1 083 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus über einen Zeitraum von 26 Wochen untersucht: als Ertugliflozin Add-on-Therapie zu Metformin und als Ertugliflozin Add-on-Therapie zu Sitagliptin und Metformin (siehe Abschnitt 5.1). Die Inzidenz und Art der Nebenwirkungen, die im Rahmen dieser beiden Studien beobachtet wurden, sind mit den Nebenwirkungen, die unter Behandlung mit den jeweiligen Monotherapien Ertugliflozin und Metformin allein beobachtet wurden, vergleichbar, wie in Tabelle 1 aufgeführt.

Ertugliflozin

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ertugliflozin wurde in 7 placebo- oder aktivkontrollierten Studien bei insgesamt 3 409 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus untersucht, die mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg behandelt wurden. Zusätzlich wurde im Rahmen der VERTIS-CV Studie (siehe Abschnitt 5.1) die Sicherheit und Verträglichkeit von Ertugliflozin bei insgesamt 5 493 Patienten mit

Typ-2 Diabetes und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung untersucht, die mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg über einen mittleren Behandlungszeitraum von 2,9 Jahren behandelt wurden.

Gepoolte placebokontrollierten Studien
Die primäre Sicherheitsbewertung erfolgte anhand von drei gepoolten placebokontrollierten Studien über jeweils 26 Wochen. Ertugliflozin wurde in einer der Studien als Monotherapie und in zwei der Studien als Add-on-Therapie angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Diese Daten umfassen die Exposition von 1 029 Patienten mit Ertugliflozin mit einer mittleren Expositionsdauer von ca. 25 Wochen. Die Patienten erhielten 5 mg Ertugliflozin (N = 519), 15 mg Ertugliflozin (N = 510) oder Placebo (N = 515) einmal täglich.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen über das klinische Entwicklungsprogramm hinweg waren Harnwegsinfektionen, vulvovaginale Pilzinfektionen und andere genitale Pilzinfektionen bei Frauen. Schwerwiegende DKA traten selten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten angegebenen Nebenwirkungen sind gemäß ihrer Häufigkeit und der zugehörigen Systemorganklasse (SOC) eingeteilt, innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus placebo- und aktivkontrollierten klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Harnwegsinfektionen[†,1] Vulvovaginale Pilzinfektion und andere genitale Pilzinfektionen bei Frauen[*,†,1]
Häufig	Candida-Balanitis und andere genitale Pilzinfektionen bei Männern[*,†,1]
Nicht bekannt	Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)[*,b]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypoglykämie[*,†,1], Vitamin B12 erniedrigt/Mangel[*,2]
Selten	DKA[*,†,1]
Sehr selten	Laktatazidose[*,2]
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Geschmacksstörung[2]
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypovolämie[*,†,1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Gastrointestinale Symptome[§,2]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis[2], Anormale Leberfunktionstests[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr selten	Erythem[2], Pruritus[2], Urtikaria[2]
Nicht bekannt	Ausschlag[b,1]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Erhöhter Harndrang[¶,1]
Gelegentlich	Dysurie[1], Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert[†,1]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Vulvovaginaler Pruritus[1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Durst[#,1]
Untersuchungen	
Häufig	Serumlipide verändert[Þ,1], Hämoglobin erhöht[ß,1], BUN erhöht[a,1]

[1] Nebenwirkung unter Ertugliflozin.
[2] Nebenwirkung unter Metformin.
[*] Siehe Abschnitt 4.4.
[†] Siehe Unterabschnitte unten für weitere Informationen.
[§] Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten bei Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan ab.
[¶] Umfasst Pollakisurie, Harndrang, Polyurie, vermehrte Urinausscheidung und Nykturie.
[#] Umfasst Durst und Polydipsie.
[Þ] Die mittleren prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert für Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg im Vergleich zu Placebo betrugen für Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) 5,8 % bzw. 8,4 % versus 3,2 %, für Gesamtcholesterin 2,8 % bzw. 5,7 % versus 1,1 %, für High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) jedoch 6,2 % bzw. 7,6 % versus 1,9 %. Die medianen prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert für Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg im Vergleich zu Placebo betrugen für Triglyceride -3,9 % bzw. -1,7 % versus 4,5 %.
[ß] Der Anteil der Patienten, die mindestens einmal eine Erhöhung des Hämoglobins von > 2,0 g/dl hatten, war in den Gruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,7 % bzw. 4,1 %) im Vergleich zur Placebogruppe (0,6 %) erhöht.
[a] Der Anteil der Patienten mit einer Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff (BUN)-Werte im Blut um ≥ 50 % und Werten über den oberen Normwert (ULN) hinaus, war in den Gruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (7,9 % bzw. 9,8 %) im Vergleich zur Placebogruppe (5,1 %) numerisch erhöht, bzw. erhöht.
[b] Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ertugliflozin

Hypovolämie
Ertugliflozin induziert eine osmotische Diurese, die zu einer intravaskulären Volumenkontraktion und zu Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Hypovolämie führen kann. Auf Datenbasis der gepoolten placebokontrollierten Studien war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit einer Hypovolämie (Dehydratation, orthostatischer Schwindel, Präsynkope, Synkope, Hypotonie und orthostatische Hypotonie) gering (< 2 %) und zwischen den Patientengruppen unter Ertugliflozin oder Placebo nicht nennenswert unterschiedlich. Anhand des umfangreicheren Datenpools der Phase III Studien zeigte sich in den Subgruppenanalysen, dass Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten, die Diuretika einnahmen, in den Ertugliflozingruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine höhere Inzidenz für eine Hypovolämie hatten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 lag die Inzidenz bei 5,1 %, 2,6 % und 0,5 % in den Gruppen unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin bzw. in der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit einer eGFR von 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 lag die Inzidenz bei 6,4 %, 3,7 % und 0 % in den Gruppen unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin bzw. in der Kontrollgruppe.

Hypoglykämie
Auf Datenbasis der gepoolten placebokontrollierten Studien war die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien bei Patienten unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (5 % bzw. 4,5 %) im Vergleich zu Placebo (2,9 %) erhöht. In dieser Population betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien in jeder Subgruppe 0,4 %. Bei Anwendung von Ertugliflozin als Monotherapie lag die Inzidenz von hypoglykämischen Ereignissen in beiden Ertugliflozingruppen bei 2,6 % und in der Placebogruppe bei 0,7 %. Bei Anwendung als Add-on zu Metformin lag die Inzidenz von hypoglykämischen Ereignissen in der Gruppe unter 5 mg Ertugliflozin bei 7,2 %, in der Gruppe unter 15 mg Ertugliflozin bei 7,8 % und in der Placebogruppe bei 4,3 %.

Bei Anwendung von Ertugliflozin oder Sulfonylharnstoff als Add-on zu Metformin war die Inzidenz von Hypoglykämien bei den Patienten unter Sulfonylharnstoff (27,2 %) höher als im Vergleich zu Ertugliflozin (5,6 % und 8,2 % für Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg).

Im Rahmen der VERTIS-CV Substudien, bei denen Ertugliflozin als Add-on zu Insulin mit oder ohne Metformin gegeben wurde, lag die Inzidenz einer dokumentierten Hypoglykämie bei den Patienten unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo bei 39,4 %, 38,9 % bzw. 37,5 %. Bei Gabe von Ertugliflozin als Add-on zu Sulfonylharnstoffen lag die Inzidenz für eine Hypoglykämie bei Patienten unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo bei 7,3 %, 9,3 % bzw. 4,2 %. Bei Gabe von Ertugliflozin als Add-on zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff lag die Inzidenz für eine Hypoglykämie bei Patienten unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo bei 20 %, 26,5 % bzw. 14,5 %.

Bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion, die Insuline, Sulfonylharnstoffe oder Glinide als Hintergrundarzneimittel einnahmen, wurden bestätigte Hypoglykämien bei 36 %, 27 % und 36 % der Patienten unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin bzw. Placebo beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Diabetische Ketoazidose
Im Rahmen der VERTIS-CV Studie wurde eine Ketoazidose bei 19 (0,3 %) Patienten unter Ertugliflozin und bei 2 (0,1 %) Patienten unter Placebo festgestellt. Über 7 andere Phase III Studien des klinischen Ertugliflozin Entwicklungsprogramms hinweg wurde eine Ketoazidose bei 3 (0,1 %) Patienten unter Ertugliflozin und bei 0 (0 %) der Patienten unter Vergleichsmedikation festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhtes Kreatinin im Blut/Verminderte glomeruläre Filtrationsrate und renale Ereignisse
Initiale Erhöhungen des mittleren Kreatinins und Abnahmen der mittleren eGFR waren bei Patienten unter Ertugliflozin bei durchgängiger Behandlung im Allgemeinen vorübergehend. Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn hatten größere mittlere Abweichungen, welche bis Woche 26 nicht wieder auf das Ausgangsniveau zurückgingen, sich nach Absetzen der Behandlung aber wieder normalisierten.

Im Rahmen der VERTIS-CV Studie war die Behandlung mit Ertugliflozin mit einer initialen Abnahme der mittleren eGFR verbunden (in Woche 6 -2,7, -3,8 bzw. -0,4 ml/min/1,73 m^2 bei Patienten unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo) gefolgt von einer Rückkehr zum Ausgangswert. Im Zusammenhang mit einer kontinuierlichen Langzeitbehandlung mit Ertugliflozin kam es zu einer langsameren Abnahme der mittleren eGFR im Vergleich zu Placebo (über einen Zeitraum von bis zu 260 Wochen).

Im Rahmen der VERTIS-CV Studie lag die Inzidenz von renalen Nebenwirkungen (z. B. akute Nierenschädigung, eingeschränkte Nierenfunktion, akute prärenale Insuffizienz) bei den Patienten in der Gesamtpopulation unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo bei 4,2 %, 4,3 % bzw. 4,7 % und betrug bei den Patienten mit einer eGFR von 30 bis kleiner 60 ml/min/1,73 m^2 unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo 9,7 %, 10 % bzw. 10,2 %.

Genitale Pilzinfektionen
Auf Datenbasis der drei gepoolten placebokontrollierten klinischen Studien wurden genitale Pilzinfektionen bei Frauen (z. B. genitale Candidose, genitale Pilzinfektion, Vaginalinfektion, Vulvitis, vulvovaginale Candidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis) bei 9,1 %, 12 % bzw. 3 % der Patientinnen unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin und Placebo beobachtet. Die Behandlung wurde bei Frauen aufgrund von genitalen Pilzinfektionen unter Ertugliflozin und Placebo bei 0,6 % bzw. 0 % der Patientinnen abgebrochen (siehe Abschnitt 4.4).

Auf gleicher Datenbasis lag die Inzidenz von genitalen Pilzinfektionen bei Männern (z. B. Candida-Balanitis, Balanoposthitis, Genitalinfektion, genitale Pilzinfektion) unter 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin und Placebo bei 3,7 %, 4,2 % bzw. 0,4 %. Genitale Pilzinfektionen traten bei Männern ohne Beschneidung häufiger auf. Die Behandlung wurde bei Männern aufgrund von genitalen Pilzinfektionen unter Ertugliflozin und Placebo bei 0,2 % bzw. 0 % der Patienten abgebrochen. In seltenen Fällen wurde eine Phimose berichtet und in manchen Fällen wurde eine Beschneidung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen
Im Rahmen der VERTIS-CV Studie traten Harnweginfektionen in 12,2 %, 12 % bzw. 10,2 % der Patienten unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo auf. Die Inzidenz von schweren Harnwegsinfektionen betrug 0,9 %, 0,4 % bzw. 0,8 % unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo.

Über 7 andere klinische Phase III Studien aus dem Ertugliflozin Entwicklungsprogramm hinweg betrug die Inzidenz für Harnwegsinfektionen 4 %, 4,1 % bzw. 3,9 % unter Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg bzw. Placebo. Die meisten Ereignisse waren leicht bis moderat und keine schweren Fälle wurden berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung mit Segluromet sollten die üblichen unterstützenden Maßnahmen (z. B. Elimination von noch nicht aufgenommenem Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische

Überwachung des Patienten und Einleiten unterstützender Maßnahmen) gemäß dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten ergriffen werden.

Ertugliflozin

Bei gesunden Probanden gab es keinerlei Anzeichen von Toxizität bei der Einnahme von Ertugliflozin in Einzeldosen von bis zu 300 mg sowie Mehrfachdosen von bis zu 100 mg täglich über 2 Wochen. Es wurden keine potentiell akuten Symptome oder Anzeichen einer Überdosierung beobachtet. Die Elimination von Ertugliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht.

Metformin

Überdosierungen mit Metforminhydrochlorid haben sich in Verbindung mit der Einnahme von mehr als 50 g ereignet. Hypoglykämien ohne Kausalzusammenhang mit Metformin wurden in ca. 10 % der Fälle berichtet. Laktatazidosen wurden in ca. 32 % der Fälle von einer Überdosierung mit Metformin berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden. Metformin ist mit einer Clearance von bis zu 170 ml/min bei guten hämodynamischen Bedingungen dialysierbar. Demzufolge kann eine Hämodialyse zur Elimination von akkumuliertem Metformin bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosierung mit Metformin angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD23.

Wirkmechanismus

Segluromet kombiniert zwei antidiabetische Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2 Diabetes: Ertugliflozin, ein SGLT2-Inhibitor und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter aus der Klasse der Biguanide.

Ertugliflozin

SGLT2 ist der Haupttransporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat in den Kreislauf verantwortlich ist. Ertugliflozin ist ein potenter, selektiver und reversibler Inhibitor von SGLT2. Durch die Hemmung von SGLT2 verringert Ertugliflozin die Rückresorption von renal filtrierter Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose ab und steigert somit die Glucoseausscheidung im Urin.

Metformin

Metformin ist ein blutzuckersenkender Wirkstoff, welcher die Glucosetoleranz bei Patienten mit Typ-2 Diabetes verbessert und sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Sein pharmakologischer Wirkmechanismus unterscheidet sich von denen der anderen Wirkstoffklassen der oralen Antidiabetika. Metformin senkt die hepatische Glucoseproduktion, senkt die intestinale Glucoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität durch Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme und –verwertung. Anders als die Sulfonylharnstoffe führt Metformin bei Patienten mit Typ-2 Diabetes oder gesunden Probanden nicht zu einer Hypoglykämie außer unter besonderen Bedingungen (siehe Abschnitt 4.5) und nicht zu einer Hyperinsulinämie. Unter einer Metformintherapie bleibt die Insulinsekretion unverändert, wobei der Nüchterninsulinspiegel und der Insulinplasmaspiegel im Tagesverlauf möglicherweise sogar abnehmen können.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ertugliflozin

Glucoseausscheidung im Urin und Urinvolumen
Bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus konnte eine dosisabhängige Steigerung der Glucoseausscheidung im Urin nach Einzel- und Mehrfachgabe von Ertugliflozin beobachtet werden. Dosis-Wirkungs-Modelle zeigen, dass 5 mg und 15 mg Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus zu einer annähernd maximalen Glucoseausscheidung im Urin führen, was 87 % bzw. 96 % der maximalen Hemmung entspricht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Sowohl die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als auch eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind wesentliche Bestandteile bei der Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus.

Blutzuckerkontrolle

Die glykämische Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin wurde im Rahmen von 4 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten, klinischen Phase III Studien an insgesamt 3 643 Patienten mit Typ-2 Diabetes untersucht. Über die vier Studien hinweg waren von den eingeschlossenen Patienten 66,2 % bis 80,3 % kaukasischer, 10,6 % bis 20,3 % asiatischer, 1,9 % bis 10,3 %schwarzafrikanischer und 4,5 % bis 7,4 % sonstiger ethnischer Herkunft. Patienten mit hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft waren in der Gesamtpopulation zu 15,6 % bis 34,5 % vertreten. Über die vier Studien hinweg hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 55,1 bis 59,1 Jahren (Spanne 21 Jahre bis 86 Jahre), 15,6 % bis 29,9 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre und 0,6 % bis 3,8 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt.

Ertugliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin
Insgesamt 621 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Metformin-Monotherapie (≥ 1 500 mg/Tag) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 26-wöchigen, placebokontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer fortgesetzten Hintergrundtherapie mit Metformin randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	**N = 207**	**N = 205**	**N = 209**
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,1	8,2
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-0,7	-0,9	-0,0
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-0,7‡ (-0,9; -0,5)	-0,9‡ (-1,1; -0,7)	
Patienten [N (%)] mit HbA1c < 7 %	73 (35,3)§	82 (40,0)§	33 (15,8)
Körpergewicht (kg)	**N = 207**	**N = 205**	**N = 209**
Ausgangswert (Mittelwert)	84,9	85,3	84,5
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-3,0	-2,9	-1,3
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-1,7‡ (-2,2; -1,1)	-1,6‡ (-2,2; -1,0)	

* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.
† Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Dauer, vorheriger Antidiabetika, eGFR-Ausgangswert, Stratum bei Randomisierung bzgl. Menopausenstatus und der Behandlung-Zeit-Interaktion.
‡ $p \leq 0{,}001$ im Vergleich zu Placebo.
§ $p < 0{,}001$ im Vergleich zu Placebo (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

Faktorielle Studie zur Untersuchung von Ertugliflozin und Sitagliptin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Insgesamt 1 233 Patienten mit Typ-2 Diabetes wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 26-wöchigen, aktivkontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Kombination mit 100 mg Sitagliptin im Vergleich zu den jeweiligen Einzelkomponenten eingeschlossen. Die Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Metformin-Monotherapie (≥ 1 500 mg/Tag) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden randomisiert einem der fünf aktiven Behandlungsarme zugeteilt: Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg, 100 mg Sitagliptin oder 100 mg Sitagliptin in Kombination mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg, jeweils zur einmal täglichen Einnahme zusätzlich zur Fortsetzung einer Hintergrundtherapie mit Metformin (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse einer faktoriellen Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Ertugliflozin und Sitagliptin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zu den jeweiligen Einzelkomponenten*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	**N = 250**	**N = 248**	**N = 247**	**N = 243**	**N = 244**
Ausgangswert (Mittelwert)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Differenz zu (LS-Mittelwert†, 95 % KI)					
Sitagliptin				-0,4‡ (-0,6; -0,3)	-0,5‡ (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5‡ (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg					-0,4‡ (-0,6; -0,3)
Patienten [N (%)] mit HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3)§	120 (49,2)§
Körpergewicht (kg)	**N = 250**	**N = 248**	**N = 247**	**N = 243**	**N = 244**
Ausgangswert (Mittelwert)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Differenz zu Sitagliptin (LS-Mittelwert†, 95 % KI)				-1,8‡ (-2,5; -1,2)	-2,3‡ (-2,9; -1,6)

* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.
† Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Dauer, eGFR-Ausgangswert und der Behandlung-Zeit-Interaktion.
‡ $p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.
§ $p < 0,001$ im Vergleich zur jeweiligen Ertugliflozin- bzw. Sitagliptindosis (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

Ertugliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin und Sitagliptin
Insgesamt 463 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Therapie mit Metformin (≥ 1 500 mg/Tag) und einmal täglich 100 mg Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 26-wöchigen, placebokontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer fortgesetzten Hintergrundtherapie mit Metformin und Sitagliptin randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse einer Add-on Studie über 26 Wochen zur Untersuchung von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin und Sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	**N = 156**	**N = 153**	**N = 153**
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,0	8,0
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-0,8	-0,9	-0,1
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-0,7‡ (-0,9; -0,5)	-0,8‡ (-0,9; -0,6)	
Patienten [N (%)] mit HbA1c < 7 %	50 (32,1)§	61 (39,9)§	26 (17,0)
Körpergewicht (kg)	**N = 156**	**N = 153**	**N = 153**
Ausgangswert (Mittelwert)	87,6	86,6	86,5
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-3,3	-3,0	-1,3
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-2,0‡ (-2,6; -1,4)	-1,7‡ (-2,3; -1,1)	

* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.
† Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Dauer, vorheriger Antidiabetika, eGFR-Ausgangswert und der Behandlung-Zeit-Interaktion.
‡ $p \leq 0{,}001$ im Vergleich zu Placebo.
§ $p < 0{,}001$ im Vergleich zu Placebo (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

Aktivkontrollierte Studie zur Untersuchung von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimepirid als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Insgesamt 1 326 Patienten mit Typ-2 Diabetes, deren Blutzucker durch eine Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 52-wöchigen, aktivkontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer fortgesetzten Hintergrundtherapie mit Metformin (≥ 1 500 mg/Tag) randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Glimepirid. Die Behandlung mit Glimepirid wurde mit 1 mg/Tag initiiert und bis zu einer Maximaldosis von 6 bzw. 8 mg/Tag (abhängig von der im jeweiligen Land zugelassenen Maximaldosis) oder der maximal verträglichen Dosis nach oben bzw. nach unten titriert, um Hypoglykämien zu vermeiden oder zu kontrollieren. Die mittlere Tagesdosis lag bei 3 mg Glimepirid (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse einer aktivkontrollierten Studie über 52 Wochen zur Untersuchung von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimepirid als Add-on-Therapie bei unzureichend kontrollierten Patienten unter Metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	**N = 448**	**N = 440**	**N = 437**
Ausgangswert (Mittelwert)	7,8	7,8	7,8
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-0,6	-0,6	-0,7
Differenz zu Glimepirid (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1‡ (-0,0; 0,2)	
Patienten [N (%)] mit HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Körpergewicht (kg)	**N = 448**	**N = 440**	**N = 437**
Ausgangswert (Mittelwert)	87,9	85,6	86,8
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-3,0	-3,4	0,9
Differenz zu Glimepirid (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3§ (-4,8; -3,8)	

* N beinhaltet alle randomisiert behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.
† Least square (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Dauer, vorheriger Antidiabetika, eGFR-Ausgangswert und der Behandlung-Zeit-Interaktion.
‡ Nichtunterlegenheit trifft zu, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls (KI) für die mittlere Differenz weniger als 0,3 % beträgt.
§ p < 0,001 im Vergleich zu Glimepirid.

Ertugliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin)
Im Rahmen einer 18-wöchigen randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten glykämischen Substudie der VERTIS-CV Studie wurden insgesamt 1 065 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und unzureichender Blutzuckerkontrolle (Hämoglobin A1c [HbA1c] zwischen 7 % und 10,5 %) mit einer Hintergrundtherapie mit Insulin ≥20 Einheiten/Tag (59 % der Patienten erhielten ebenfalls Metformin ≥1 500 mg/Tag) eingeschlossen und erhielten randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse einer Add-on Studie über 18 Wochen zur Untersuchung von Ertugliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	**N = 348**	**N = 370**	**N = 347**
Ausgangswert (Mittelwert)	8,4	8,4	8,4
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-0,8	-0,8	-0,2
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-0,6‡ (-0,7; -0,4)	-0,6‡ (-0,8; -0,5)	
Patienten [N (%)] mit HbA1c < 7 %	72 (20,7)§	78 (21,1)§	37 (10,7)
Körpergewicht (kg)	**N = 348**	**N = 370**	**N = 347**
Ausgangswert (Mittelwert)	93,8	92,1	93,3
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-1,9	-2,1	-0,2
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-1,6‡ (-2,1; -1,1)	-1,9‡ (-2,4; -1,4)	

* N beinhaltet alle randomisierten, behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.
† Least squares (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Dauer, Insulin Stratum, eGFR-Ausgangswert und Behandlung-Zeit-Interaktion.
‡ p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.
§ p < 0,001 im Vergleich zu Placebo (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

Ertugliflozin als Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff
Im Rahmen einer 18-wöchigen randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten, glykämischen Substudie der VERTIS-CV Studie wurden insgesamt

330 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c zwischen 7 % und 10,5 %) mit einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥1 500 mg/Tag und einem Sulfonylharnstoff eingeschlossen und erhielten randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse einer Add-on Studie über 18 Wochen zur Untersuchung von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus*

	Ertugliflozin 5 mg	**Ertugliflozin 15 mg**	**Placebo**
HbA1c (%)	**N = 100**	**N = 113**	**N = 117**
Ausgangswert (Mittelwert)	8,4	8,3	8,3
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-0,9	-1,0	-0,2
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-0,7‡ (-0,9; -0,4)	-0,8‡ (-1,0; -0,5)	
Patienten [N (%)] mit HbA1c < 7 %	37 (37,0)§	37 (32,7)§	15 (12,8)
Körpergewicht (kg)	**N = 100**	**N = 113**	**N = 117**
Ausgangswert (Mittelwert)	92,1	92,9	90,5
Abweichung vom Ausgangswert (LS-Mittelwert†)	-2,0	-2,4	-0,5
Differenz zu Placebo (LS-Mittelwert†, 95 % KI)	-1,6‡ (-2,3; -0,8)	-1,9‡ (-2,6; -1,2)	

* N beinhaltet alle randomisierten, behandelten Patienten mit mindestens einer Messung der jeweiligen Zielgröße.
† Least squares (LS)-Mittelwerte adjustiert nach Dauer, eGFR-Ausgangswert und Behandlung-Zeit-Interaktion.
‡ $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo.
§ $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo (basierend auf dem Vergleich adjustierter Odds Ratios eines logistischen Regressionsmodells mit mehrfacher Imputation fehlender Datenwerte).

Nüchternplasmaglucosespiegel
Im Rahmen von drei placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Ertugliflozin zu einer statistisch signifikanten Senkung der Nüchternplasmaglucosespiegel (*fasting plasma glucose*, FPG). Die jeweilige Senkung der FPG lag für Ertugliflozin 5 mg und 15 mg in Differenz zu Placebo in der Monotherapie bei 1,92 mmol/l bzw. 2,44 mmol/l, bei Anwendung als Add-on zu Metformin bei 1,48 mmol/l bzw. 2,12 mmol/l und bei Anwendung als Add-on zu Metformin und Sitagliptin bei 1,40 mmol/l bzw. 1,74 mmol/l.

Die Behandlung mit Ertugliflozin in Kombination mit Sitagliptin zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Sitagliptin oder Ertugliflozin zu einer signifikant stärkeren Senkung der FPG. Die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Kombination mit Sitagliptin führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Ertugliflozin zu einer schrittweisen Senkung der FPG um 0,46 mmol/l und 0,65 mmol/l bzw. im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Sitagliptin um 1,02 mmol/l und 1,28 mmol/l.

Wirksamkeit bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥ 9 %
Im Rahmen der Studie zur Untersuchung von Ertugliflozin in Kombination mit Metformin bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten von 7-10,5 % betrug die Senkung der HbA1c-Werte in der Subgruppe der Patienten mit einem Ausgangswert von ≥ 9 % unter Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Differenz zu Placebo 1,31 % bzw. 1,43 %.

Im Rahmen der Studie bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten von 7,5-11 %, deren Blutzucker durch eine Therapie mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, betrug die Senkung der HbA1c-Werte in der Subgruppe der Patienten mit einem Ausgangswert von ≥ 10 % unter Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg in Kombination mit Sitagliptin 2,35 % bzw. 2,66 %, im Vergleich zu 2,10 %, 1,30 % und 1,82 % unter Behandlung mit den Einzelkomponenten Ertugliflozin 5 mg, 15 mg bzw. Sitagliptin.

Blutdruck
Die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg als Add-on zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin führte zu einer statistisch signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks (SBP) in Differenz zu Placebo von 3,7 mmHg bzw. 4,5 mmHg. Die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg als Add-on zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin und Sitagliptin führte zu einer statistisch signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks in Differenz zu Placebo von 2,9 mmHg bzw. 3,9 mmHg.

Im Rahmen einer 52-wöchigen, aktivkontrollierten Studie vs. Glimepirid lag die Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert für Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin 15 mg bei 2,2 mmHg bzw. 3,8 mmHg, während die Patienten unter Glimepirid einen Anstieg des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert um 1,0 mmHg hatten.

Subgruppenanalyse
Eine klinisch relevante Senkung der HbA1c-Werte konnte bei Patienten mit Typ-2 Diabetes unter Ertugliflozin in Kombination mit Metformin über verschiedene Subgruppen hinweg, definiert nach Alter, Geschlecht, ethnischer und geographischer Herkunft, Body Mass Index (BMI)-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert und Dauer der Typ-2 Diabeteserkrankung beobachtet werden.

Kardiovaskuläre Endpunkte

Die Wirkung von Ertugliflozin auf das kardiovaskuläre Risiko bei erwachsenen Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung wurde im Rahmen der VERTIS-CV Studie, einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, endpunktbezogenen Studie, untersucht. Die Studie verglich das Risiko für das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen (*major adverse cardiovascular event, MACE)* unter Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on zu Standardtherapien zur Behandlung von Diabetes und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen.

Insgesamt wurden 8 246 Patienten randomisiert (Placebo N = 2 747, Ertugliflozin 5 mg N = 2 752, Ertugliflozin 15 mg N = 2 747) und im Median über 3 Jahre beobachtet. Das mittlere Alter lag bei 64 Jahren und ca. 70 % waren Männer.

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn einen unzureichend kontrollierten Typ-2 Diabetes mellitus (HbA1c ≥ 7 %). Die mittlere Dauer der Typ-2 Diabetes mellitus Erkrankung lag bei 13 Jahren, der mittlere HbA1c-Ausgangswert betrug 8,2 % und die mittlere eGFR lag bei 76 ml/min/1,73 m^2. Zu Studienbeginn wurden die Patienten mit einem (32 %) oder mehreren (67 %) blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Metformin (76 %), Insulin (47 %), Sulfonylharnstoff (41 %), Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) Inhibitoren (11 %) und Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) Rezeptoragonisten (3 %) behandelt.

Nahezu alle Patienten (99 %) hatten zu Studienbeginn eine bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung. Ca. 24 % der Patienten hatten eine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. Der primäre Endpunkt der VERTIS-CV Studie war die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) oder nicht-tödlicher Schlaganfall).

Ertugliflozin zeigte Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Placebo hinsichtlich MACE (siehe Tabelle 8). Die Ergebnisse der Gruppen unter 5 mg und 15 mg Ertugliflozin waren konsistent mit den Ergebnissen der kombinierten Dosis-Gruppen.

Bei Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, war die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz geringer als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Tabelle 8 und Abbildung 1).

Tabelle 8: Auswertung der VERTIS-CV Studie bezüglich MACE, deren Komponenten und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz*

Endpunkt†	Placebo (N = 2 747)		Ertugliflozin (N = 5 499)		Hazard Ratio vs Placebo (KI)‡
	N (%)	Ereignisrate (pro 100 Patientenjahre)	N (%)	Ereignisrate (pro 100 Patientenjahre)	
MACE (CV Tod, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Nicht-tödlicher MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
CV Tod	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz#	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N = Anzahl der Patienten, KI = Konfidenzintervall, CV = kardiovaskulär, MI = Myokardinfarkt.

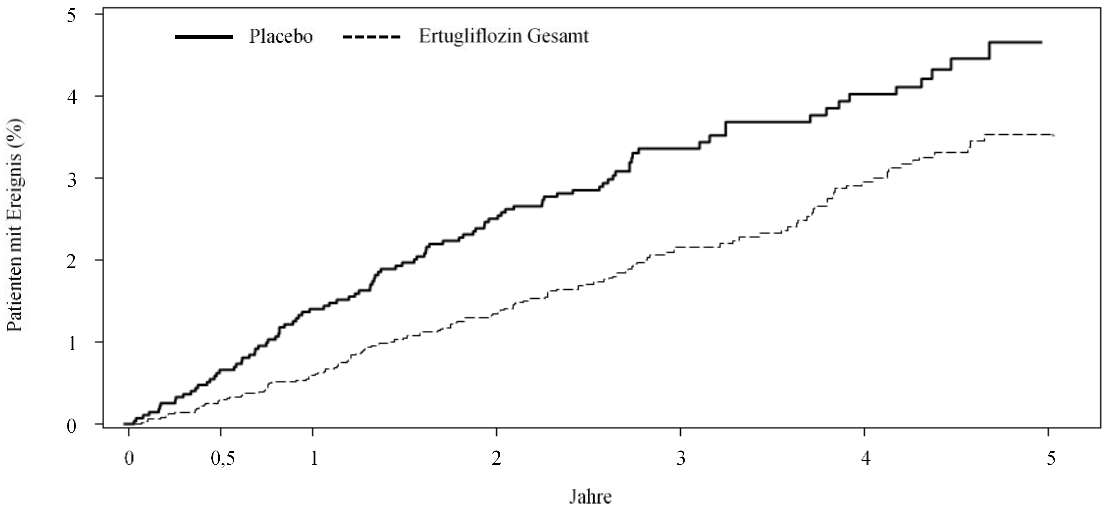
* Intent-to-Treat Population.

† Der Endpunkt MACE wurde für Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und für Patienten, die vor dem Studienende die Studienmedikation abgebrochen haben. Ereignisse, die nach mehr als 365 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten wurden zensiert. Die anderen Endpunkte wurden für alle randomisierten Patienten ausgewertet und berücksichtigen alle Ereignisse, die zu jeder Zeit nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datum des letzten Kontakts erfasst wurden. Die Gesamtzahl der ersten Ereignisse wurde für jeden Endpunkt analysiert.

‡ Für den Endpunkt MACE ist ein 95,6 %-iges KI dargestellt, für alle anderen Endpunkte ist ein 95 %-iges KI dargestellt.

\# Nicht nach statistischer Signifikanz ausgewertet, da es nicht Teil des vorab festgelegten sequenziellen Testverfahrens war.

Abbildung 1: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz



Anzahl Risikopatienten

Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Ertugliflozin Gesamt	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Segluromet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Segluromet

Für Segluromet konnte Bioäquivalenz im Vergleich zur gemeinsamen Anwendung der entsprechenden Dosen von Ertugliflozin- und Metformin-Tabletten nachgewiesen werden.

Ertugliflozin

Allgemeine Einführung

Die Pharmakokinetik von Ertugliflozin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2 Diabetes vergleichbar. Die mittlere Steady State-Plasma-AUC und C_{max} lagen bei einmal täglicher Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg bei 398 ng·h/ml bzw. 81 ng/ml und bei einmal täglicher Behandlung mit Ertugliflozin 15 mg bei 1 193 ng·h/ml bzw. 268 ng/ml. Der Steady State wird bei einmal täglicher Gabe von Ertugliflozin nach 4 bis 6 Tagen erreicht. Ertugliflozin zeigt keine zeitabhängige Pharmakokinetik und akkumuliert im Plasma bis zu 10-40 % nach Mehrfachgabe.

Resorption

Maximale Plasmaspiegel (mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration [T_{max}]) treten nüchtern 1 Stunde nach einmaliger oraler Gabe von 5 mg und 15 mg Ertugliflozin auf. Plasma C_{max} und AUC steigen dosisproportional für Ertugliflozin bei einmaliger Gabe im Bereich von 0,5 mg bis 300 mg und bei Mehrfachgabe im Bereich von 1 mg bis 100 mg. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Ertugliflozin nach Gabe von 15 mg liegt bei annähernd 100 %.

Die Einnahme von Ertugliflozin zu einer fettreichen und kalorienreichen Mahlzeit senkt die C_{max} von Ertugliflozin um 29 % und verlängert die T_{max} von Ertugliflozin um 1 Stunde. Die AUC bleibt jedoch im Vergleich zum Nüchternzustand unverändert. Der beobachtete Einfluss von Mahlzeiten auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin wird als klinisch nicht relevant erachtet, so dass Ertugliflozin unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Im Rahmen der klinischen Phase III Studien wurde Ertugliflozin unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Die Auswirkungen einer fettreichen Mahlzeit auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin und Metformin sind bei Gabe in Form von Segluromet oder bei Gabe in Form der jeweiligen einzelnen Tabletten vergleichbar. Die Anwendung von Segluromet zu den Mahlzeiten hatte keine relevante Auswirkung auf die AUC_{inf} von Ertugliflozin oder die AUC_{inf} von Metformin, senkte jedoch im Vergleich zum Nüchternzustand die mittlere C_{max} von Ertugliflozin um ca. 41 % und die C_{max} von Metformin um ca. 29 %.

Ertugliflozin ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP) Transporters.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State für Ertugliflozin liegt nach intravenöser Gabe bei 86 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Ertugliflozin liegt bei 93,6 % und ist unabhängig von der Ertugliflozin Plasmakonzentration. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht nennenswert verändert. Das Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis von Ertugliflozin liegt bei 0,66.

Ertugliflozin ist kein Substrat von organischen Anionen-Transportern (OAT1, OAT3), organischen Kationen-Transportern (OCT1, OCT2) oder organischen Anionen-transportierenden Polypeptiden (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformation

Ertugliflozin wird primär mittels Metabolisierung ausgeschieden. Ertugliflozin wird hauptsächlich durch UGT1A9- und UGT2B7-vermittelte O-Glucuronidierung verstoffwechselt. Die zwei dabei entstehenden Glucuronide sind bei klinisch relevanten Konzentrationen pharmakologisch inaktiv. Die CYP-vermittelte (oxidative) Verstoffwechselung von Ertugliflozin ist minimal (12 %).

Elimination

Die mittlere systemische Plasma-Clearance nach intravenöser Gabe von 100 µg lag bei 11 Liter/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei Typ-2 Diabetikern mit normaler Nierenfunktion wurde auf Basis einer pharmakokinetischen Populationsanalyse ermittelt und beträgt 17 Stunden. Bei gesunden Probanden wurden nach der oralen Gabe einer [^{14}C]-Ertugliflozin Lösung ca. 41 % und 50 % der wirkstoffbezogenen Radioaktivität über den Fäzes bzw. Urin ausgeschieden. Nur 1,5 % der gegebenen Dosis wurden unverändert als Ertugliflozin über den Urin und 34 % unverändert als Ertugliflozin über den Fäzes ausgeschieden. Dies ist wahrscheinlich auf die biliäre Exkretion der Glucuronidmetaboliten mit nachfolgender Hydrolyse zum ursprünglichen Wirkstoff zurückzuführen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Im Rahmen einer Phase I Studie zur Untersuchung der klinischen Pharmakologie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und leichter, moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (mittels eGFR bestimmt) betrug nach Einmalgabe von 15 mg Ertugliflozin der mittlere Anstieg der AUC von Ertugliflozin das ≤ 1,7-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dieser Anstieg der AUC von Ertugliflozin wird als klinisch nicht relevant erachtet. Zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion gab es keine klinisch relevanten Unterschiede bzgl. der C_{max} von Ertugliflozin. Die Glucoseausscheidung im Urin über 24 Stunden nahm mit zunehmendem Schweregrad der Einschränkung der Nierenfunktion ab (siehe Abschnitt 4.4). Die Plasmaproteinbindung von Ertugliflozin war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert.

Eingeschränkte Leberfunktion
Eine moderate Einschränkung der Leberfunktion (gemäß Child-Pugh-Klassifikation) führte zu keinem Anstieg der Exposition von Ertugliflozin. Die AUC und C_{max} von Ertugliflozin nahm um ca. 13 % bzw. ca. 21 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ab. Diese Abnahme der Exposition von Ertugliflozin wird als klinisch nicht relevant erachtet. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) vor. Die Plasmaproteinbindung von Ertugliflozin war bei Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion unverändert.

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine Studien mit Ertugliflozin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Auswirkungen von Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Herkunft
Basierend auf den Ergebnissen einer pharmakokinetischen Populationsanalyse haben Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnische Herkunft keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin.

Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro Untersuchungen von Ertugliflozin
Im Rahmen von *in vitro* Studien zeigten Ertugliflozin und Ertugliflozin-Glucuronide weder eine Hemmung oder Inaktivierung der CYP450 Isoenzyme CYP1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 oder 3A4 noch eine Induktion von CYP1A2, 2B6 oder 3A4. Ertugliflozin und Ertugliflozin-Glucuronide zeigten keine Hemmung der Aktivität von UGT1A6, 1A9 oder 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin zeigte in höheren, klinisch nicht relevanten Konzentrationen eine leichte Hemmung von UGT1A1 und 1A4 *in vitro*. Ertugliflozin-Glucuronide hatten keinen Einfluss auf diese Isoformen. Insgesamt ist es unwahrscheinlich, dass Ertugliflozin die Pharmakokinetik von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln, welche über diese Enzyme eliminiert werden, beeinflusst.

Ertugliflozin oder Ertugliflozin-Glucuronide zeigen in klinisch relevanten Konzentrationen keine relevante Hemmung von P-gp, OCT2-, OAT1- oder OAT3-Transportern oder von transportierenden Polypeptiden OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro*. Insgesamt ist es unwahrscheinlich, dass Ertugliflozin die Pharmakokinetik von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln, welche Substrate dieser Transporter sind, beeinflusst.

Metformin

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach Gabe einer Tablette mit 500 mg Metforminhydrochlorid im nüchternen Zustand liegt bei ca. 50-60 %. Studien, in denen orale Einzeldosen in Form von Tabletten mit 500 mg bis 1 500 mg und 850 mg bis 2 550 mg Metforminhydrochlorid untersucht wurden, deuten darauf hin, dass bei steigenden Dosen keine Dosisproportionalität besteht, was auf einer verminderten Resorption, nicht jedoch auf einer veränderten Elimination beruht. Metformin Steady-State-Plasmaspiegel werden nach Gabe von Metformin Tabletten bei üblichen klinischen Dosierungen nach 24-48 Stunden erreicht und liegen im Allgemeinen bei <1 µg/ml. Im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien mit Metformin wurde selbst bei Maximaldosen ein maximaler Plasmaspiegel für Metformin von 5 µg/ml nicht überschritten.

Die Einnahme von Metformin zu den Mahlzeiten senkt und verzögert leicht das Ausmaß der Metformin Resorption. Nach Gabe einer Tablette mit 850 mg Metforminhydrochlorid zu den Mahlzeiten konnte im Vergleich zur Gabe der gleichen Tablettenstärke im Nüchternzustand eine um ca. 40 % verringerte mittlere C_{max}, eine um 25 % verringerte AUC und eine um 35 Minuten verlängerte T_{max} gezeigt werden. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) für Metformin beträgt nach einmaliger oraler Gabe von 850 mg Metforminhydrochlorid in Form von Tabletten durchschnittlich 654 ± 358 Liter. Metformin wird vernachlässigbar an Plasmaproteine gebunden. Metformin liegt in Erythrozyten als Verteilungskompartiment vor.

Biotransformation

Metformin wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Es wurden keine Metabolite beim Menschen identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance ist ca. 3,5-mal höher als die Kreatinin-Clearance. Dies deutet darauf hin, dass Metformin hauptsächlich mittels tubulärer Sekretion eliminiert wird. Nach oraler Gabe werden ca. 90 % des resorbierten Metformins innerhalb der ersten 24 Stunden mit einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von ca. 6,2 Stunden renal eliminiert.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Plasma- und Bluthalbwertszeit von Metformin verlängert und die renale Clearance im Verhältnis zur Abnahme der eGFR verringert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Metformin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Auswirkungen von Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Herkunft
Es liegen begrenzte Daten aus kontrollierten pharmakokinetischen Studien mit Metformin bei älteren gesunden Probanden vor. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Vergleich zu gesunden jüngeren Probanden die Gesamt-Plasma-Clearance von Metformin verringert, die Halbwertszeit verlängert und die C_{max} erhöht ist. Aus diesen Daten geht hervor, dass die Veränderung der Pharmakokinetik von Metformin mit zunehmendem Alter in erster Linie auf die Veränderung der Nierenfunktion zurückzuführen ist.

Bei einer Analyse der Daten von Patienten mit Typ-2 Diabetes und gesunden Probanden nach Geschlecht unterschieden sich die pharmakokinetischen Parameter von Metformin nicht signifikant voneinander. Ebenso war die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes bei Männern und Frauen vergleichbar.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung pharmakokinetischer Parameter von Metformin im Hinblick auf die ethnische Herkunft durchgeführt. Im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes war die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin bei Patienten mit kaukasischer (N = 249), schwarzafrikanischer (N = 51) und hispanischer Herkunft (N = 24) vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizität allgemein

Ertugliflozin

Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung wurden an Mäusen, Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 13, 26 bzw. 39 Wochen durchgeführt. Anzeichen von unerwünschter Toxizität wurden im Allgemeinen bei Expositionen beobachtet, die mindestens 77-fach höher waren als beim Menschen (AUC) bei einer für den Menschen empfohlenen Maximaldosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 15 mg/Tag. Die meisten Fälle von Toxizität entsprachen der Pharmakologie und standen im Zusammenhang mit renalem Glucoseverlust. Dazu zählten vermindertes Körpergewicht und Körperfett, gesteigerte Nahrungsaufnahme, Diarrhö, Dehydratation, erniedrigte Serumglucosespiegel und Anstieg anderer Serumparameter, die auf einen erhöhten Proteinstoffwechsel hindeuten, Gluconeogenese und Elektrolytungleichgewichte und Veränderungen des Urins wie Polyurie, Glucosurie und Hypercalciurie. Mikroskopische Veränderungen bzgl. Glucosurie und/oder Hypercalciurie wurden nur bei Nagetieren beobachtet und schlossen eine Dilatation der renalen Tubuli, Hypertrophie der Zona glomerulosa in den Nebennieren (Ratten) und einer Zunahme der trabekulären Strukturen im Knochen (Ratten) ein. Außer Erbrechen gab es keine Anzeichen unerwünschter Toxizität bei Hunden bei einer 379-fach höheren, ungebundenen Exposition als beim Menschen (AUC) bei einer MRHD von 15 mg/Tag.

Kanzerogenität

Ertugliflozin

Im Rahmen der 2-jährigen Studie zur Untersuchung der Kanzerogenität bei Mäusen wurde Ertugliflozin in Dosen von 5, 15 und 40 mg/kg/Tag oral per Sonde verabreicht. Es gab keine Ertugliflozin-bedingten neoplastischen Befunde bei Dosen bis zu 40 mg/kg/Tag (was basierend auf der AUC einer ca. 41-fach höheren ungebundenen Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag entspricht). Im Rahmen der 2-jährigen Studie zur Untersuchung der Kanzerogenität bei Ratten wurde Ertugliflozin in Dosen von 1,5, 5 und 15 mg/kg/Tag oral per Sonde verabreicht. Bei männlichen Ratten kam es bei einer Dosis von 15 mg/kg/Tag zu Ertugliflozin-bedingten neoplastischen Befunden wie einem Anstieg der Inzidenz benigner Phäochromozytome im Nebennierenmark. Dieser Befund wurde auf eine unzureichende Kohlehydrataufnahme mit einhergehender veränderter Calciumhomöostase zurückgeführt und wurde als nicht relevantes Risiko für den Menschen erachtet. Die maximale nicht wirksame Dosis (*no observed effect level*, NOEL) für Neoplasien betrug 5 mg/kg/Tag (ca. 16-fach höhere ungebundene Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag).

Metformin

Langzeitstudien zur Untersuchung der Kanzerogenität wurden bei Ratten (Verabreichungszeitraum von 104 Wochen) und Mäusen (Verabreichungszeitraum von 91 Wochen) mit Dosen von bis zu und einschließlich 900 mg/kg/Tag bzw. 1 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Basierend auf dem Vergleich der jeweiligen Körperoberflächen handelt es sich bei den beiden Dosen um ca. das 4-fache der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen von 2 000 mg. Es konnten keine Anzeichen für eine Kanzerogenität von Metformin bei sowohl männlichen wie auch weiblichen Mäusen festgestellt werden. Es konnte ebenso kein tumorerzeugendes Potential für Metformin bei männlichen Ratten beobachtet werden. Bei weiblichen Ratten wurde jedoch bei einer Verabreichung von 900 mg/kg/Tag eine erhöhte Inzidenz für benigne Stromapolypen in der Gebärmutter festgestellt.

Mutagenität

Ertugliflozin

Ertugliflozin war sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung weder in der mikrobiellen Rückmutation, noch in zytogenetischen *in vitro* Tests (humane Lymphozyten) oder in *in vivo* Mikronukleustests an Ratten mutagen oder clastogen.

Metformin

Im Rahmen der folgenden Untersuchungen konnten keine Anzeichen für ein mutagenes Potential von Metformin *in vitro* festgestellt werden: Ames-Test (*S. typhimurium*), Genmutationstest (Murine Lymphomzellen) oder chromosomaler Aberrationstest (humane Lymphozyten). Die Ergebnisse des Mikronukleustests bei Mäusen *in vivo* waren ebenfalls negativ.

Reproduktionstoxizität

Ertugliflozin

Im Rahmen der Studie zur Untersuchung der Fertilität und embryonalen Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten, wurde Ertugliflozin in Dosen von 5, 25 und 250 mg/kg/Tag verabreicht. Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag beobachtet (was basierend auf der AUC einer ca. 386-fach höheren ungebundenen Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag entspricht). Die Entwicklung von Ratten und Kaninchen wurde durch Ertugliflozin nach maternaler Exposition, die basierend auf der AUC 239- bzw. 1 069-fach höher war als die maximale klinische Dosis beim Menschen von 15 mg/Tag, nicht nachteilig beeinflusst. Bei einer für Ratten maternal toxischen Dosis (250 mg/kg/Tag), welche 510-fach höher als die maximale

klinische Dosis von 15 mg/Tag war, wurden eine verringerte fötale Lebensfähigkeit und eine erhöhte Inzidenz von viszeralen Fehlbildungen beobachtet.

Im Rahmen der Studie zur Untersuchung der prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde nach Verabreichung von Ertugliflozin ≥ 100 mg/kg/Tag (was basierend auf der AUC einer ca. 239-fach höheren Exposition als beim Menschen bei einer maximalen klinischen Dosis von 15 mg/Tag entspricht) von Tag 6 der Trächtigkeit bis zu Tag 21 der Säugezeit ein verringertes postnatales Wachstum und eine verminderte Entwicklung beobachtet. Bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag war die Geschlechtsreife bei beiden Geschlechtern verzögert (was basierend auf der AUC einer ca. 620-fach höheren Exposition als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag entspricht).

Bei der Verabreichung von Ertugliflozin an juvenile Ratten postnatal nach 21 bis 90 Tagen, einem Zeitraum, in dem die Entwicklung der Nieren stattfindet und welcher dem späten zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft beim Menschen entspricht, wurden bei einer Exposition, die basierend auf der AUC 13-fach höher als die maximale klinische Dosis beim Menschen von 15 mg/Tag war, erhöhtes Gewicht der Nieren, Dilatation der Nierenbecken und Nierentubuli und Mineralisation der Nierentubuli beobachtet. Auswirkungen auf die Knochenentwicklung (Verkürzung des Oberschenkelknochens und Erhöhung des trabekulären Knochenanteils im Oberschenkelknochen) sowie verzögerte Geschlechtsreife wurden bei einer Exposition, die basierend auf der AUC 817-fach höher als beim Menschen bei einer MRHD von 15 mg/Tag war, beobachtet. Die Auswirkungen auf Nieren- und Knochenentwicklung waren innerhalb der einmonatigen Erholungsphase nicht vollständig reversibel.

Metformin

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Raten war bei Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag Metformin, basierend auf dem Vergleich der jeweiligen Körperoberflächen ca. das 3-fache der maximal empfohlene Tagesdosis beim Menschen, unbeeinflusst. Die Entwicklung von Ratten und Kaninchen wurde durch Metformin nach Verabreichung von Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag nicht nachteilig beeinflusst. Dies entspricht basierend auf einem Vergleich der Körperoberflächen von Ratten und Kaninchen, einer 2-fach bzw. 6-fach höheren Exposition im Vergleich zur maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 2 000 mg. Aufgrund der Bestimmung der fötalen Konzentrationen konnte für Metformin eine partielle Plazentaschranke nachgewiesen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon (K29-32) (E1201)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Crospovidon (E1202)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten und Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten

Hypromellose (E464)
Hyprolose (E463)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Carnaubawachs (E903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten und Segluromet 7,5 mg/1000 mg Filmtabletten

Hypromellose (E464)
Hyprolose (E463)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Carnaubawachs (E903)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PA/Aluminium Blisterpackung.

Packungen zu 14, 28, 56, 60, 168, 180 und 196 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.
Packungen zu 30 x 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

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/1000 mg Filmtabletten

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 Filmtabletten

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/1000 mg Filmtabletten

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
168 Filmtabletten
180 Filmtabletten
196 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRKARTON FÜR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

49 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1265/029

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 2,5 mg/850 mg Tabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
168 Filmtabletten
180 Filmtabletten
196 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRKARTON FÜR SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

49 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1265/030

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 2,5 mg/1000 mg Tabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 7,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
168 Filmtabletten
180 Filmtabletten
196 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRKARTON FÜR SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 7,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

49 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1265/031

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 7,5 mg/850 mg Tabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 7,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
168 Filmtabletten
180 Filmtabletten
196 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRKARTON FÜR SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechen 7,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

49 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1265/032

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Tabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten
Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Segluromet und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Segluromet beachten?
3. Wie ist Segluromet einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Segluromet aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Segluromet und wofür wird es angewendet?

Was ist Segluromet?
Segluromet enthält zwei Wirkstoffe, Ertugliflozin und Metformin. Beide gehören zr Arzneimittelklasse der sog. „Oralen Antidiabetika“. Diese Arzneimittel werden über den Mund zur Behandlung eines Diabetes eingenommen.

- Ertugliflozin gehört zu der Arzneimittelklasse der sog. Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2)-Hemmer.
- Metformin gehört zu der Arzneimittelklasse der sog. Biguanide.

Wofür wird Segluromet angewendet?
- Segluromet senkt den Blutzuckerspiegel bei erwachsenen Patienten (über 18 Jahre) mit Typ-2 Diabetes.
- Es kann auch dabei helfen, einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-2 Diabetes vorzubeugen.
- Segluromet kann als Alternative zur Einnahme von Ertugliflozin und Metformin in Form einzelner Tabletten angewendet werden.
- Segluromet kann allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet werden.
- Sie müssen Ihr Ernährungs- und Bewegungsprogramm unbedingt fortsetzen, während Sie Segluromet einnehmen.

Wie wirkt Segluromet?
- Ertugliflozin blockiert das SGLT2-Protein in der Niere. Dies führt zur Ausscheidung des Blutzuckers über den Urin.
- Metformin senkt die Blutzuckerproduktion (Glucose im Blut) in der Leber.

Was ist ein Typ-2 Diabetes?
Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper nicht genügend Insulin bildet oder das Insulin, das Ihr Körper bildet, nicht so gut wirkt wie es sollte. Das führt zu einem hohen Blutzuckerspiegel. In diesen Fällen kann dies zu schwerwiegenden gesundheitlichen Folgeschäden führen, wie z. B. Erkrankungen des Herzens, der Nieren, Erblindung und Durchblutungsstörungen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Segluromet beachten?

Segluromet darf nicht eingenommen werden
- wenn Sie allergisch gegen Ertugliflozin oder Metformin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben oder dialysepflichtig sind.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie an einer schweren Infektion erkrankt sind oder einen starken Flüssigkeitsverlust erlitten haben.
- wenn Sie vor kurzem einen Herzanfall hatten oder schwere Kreislaufprobleme haben, wie Schock oder Atembeschwerden.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie große Mengen Alkohol zu sich nehmen (sowohl regelmäßig oder auch hin und wieder) (siehe Abschnitt „Einnahme von Segluromet zusammen mit Alkohol“).

Nehmen Sie Segluromet nicht ein wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Segluromet einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Risiko einer Laktatazidose
Segluromet kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydratation (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

Wenden Sie sich für weitere Anweisungen unverzüglich an Ihren Arzt, wenn:
- bei Ihnen bekannt ist, dass Sie eine genetisch vererbte Erkrankung der Mitochondrien (die energieproduzierenden Zellbestandteile) wie MELAS-Syndrom (von den Mitochondrien ausgehende Gehirn- und Muskelstörung mit Blut- und Gewebsübersäuerung und schlaganfallähnlichen Episoden) oder MIDD (mütterlicherseits vererbter Diabetes mit Hörverlust) haben.
- Sie nach Beginn der Behandlung mit Metformin eines der folgenden Symptome bemerken: Krampfanfall, nachlassende kognitive Fähigkeiten, Bewegungsstörungen, Beschwerden, die auf eine Nervenschädigung hinweisen (z. B. Schmerzen oder Taubheitsgefühl), Migräne und Hörverlust.

Unterbrechen Sie die Einnahme von Segluromet für eine kurze Zeit, wenn Sie eine Erkrankung haben, die mit einer Dehydratation (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein

kann, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

Beenden Sie die Einnahme von Segluromet und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.
Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen
- Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor und während Sie Segluromet einnehmen, wenn Sie:

- Nierenprobleme haben. Ihr Arzt kann Bluttests durchführen, um zu überprüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.
- Harnwegsinfektionen haben oder hatten.
- Pilzinfektionen der Scheide oder des Penis haben oder hatten.
- Typ-1 Diabetes haben. Segluromet sollte nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angewendet werden, da es das Risiko einer diabetischen Ketoazidose bei diesen Patienten erhöhen kann.
- andere blutzuckersenkende Arzneimittel einnehmen. Ihr Blutzuckerspiegel kann mit bestimmten Arzneimitteln eher zu weit absinken.
- ein erhöhtes Risiko für eine Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit) haben (z. B. wenn Sie Arzneimittel zur Entwässerung [sog. Diuretika] oder zur Blutdrucksenkung einnehmen oder wenn Sie älter als 65 Jahre sind). Fragen Sie nach, wie Sie einer Dehydratation vorbeugen können.
- Folgendes an sich wahrnehmen: rascher Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes. Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus. Diese Symptome könnten Anzeichen für eine „diabetische Ketoazidose" sein – eine Komplikation, die Sie bei Diabetes bekommen können wegen einer erhöhten „Ketonkörper"-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, die in Laboruntersuchungen festgestellt werden kann. Das Risiko für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose kann erhöht sein bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit), plötzlichen Verringerungen der Insulindosis oder einem höheren Insulinbedarf aufgrund einer größeren Operation oder einer schweren Erkrankung.

Es ist wichtig, dass Sie Ihre Füße regelmäßig kontrollieren und alle Hinweise hinsichtlich der Fußpflege befolgen, die Sie vom medizinischen Fachpersonal erhalten haben.

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Empfindlichkeit, Rötung oder Schwellungen der Genitalien bzw. im Bereich zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können auf eine seltene, aber schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Infektion hindeuten. Bei dieser so genannten nekrotisierenden Fasziitis des Perineums, auch als Fournier-Gangrän bezeichnet, wird das Unterhautgewebe zerstört. Eine Fournier-Gangrän muss unverzüglich behandelt werden.

Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Insulin oder mit Arzneimitteln zur Anregung der Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse angewendet wird, können zu niedrige

Blutzuckerspiegel (Hypoglykämien) auftreten. Eventuell wird Ihr Arzt die Dosis Ihres Insulins oder der anderen Arzneimittel verringern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Segluromet während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Segluromet beenden müssen und wann sie wieder begonnen werden kann.

Während der Behandlung mit Segluromet wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder, falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert, auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

Zucker im Urin
Aufgrund der Wirkungsweise von Segluromet kann Ihr Urintest auf Zucker (Glucose) positiv sein, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

Einnahme von Segluromet zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosis von Segluromet anpassen. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere in folgenden Fällen:

- wenn Sie Arzneimittel zur Entwässerung (Diuretika) einnehmen.
- wenn Sie andere Arzneimittel zur Blutzuckersenkung wie Insulin oder Arzneimittel zur Anregung der Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse einnehmen.
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib) einnehmen.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) einnehmen.
- wenn Sie Kortikosteroide (zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, wie schwere Hautentzündungen oder bei Asthma) einnehmen.
- wenn Sie Beta-2-Agonisten, wie Salbutamol oder Terbutalin (zur Behandlung von Asthma) einnehmen.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Menge an Metformin in Ihrem Blut verändern können, insbesondere, wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben (Verapamil, Rifampicin, Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol, Crizotinib oder Olaparib).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), informieren Sie Ihren Arzt.

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomographie, müssen Sie die Einnahme von Segluromet vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Segluromet beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Einnahme von Segluromet zusammen mit Alkohol
Meiden Sie während der Einnahme von Segluromet übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Segluromet Ihrem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie schwanger sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihren Blutzucker am besten während der Schwangerschaft kontrollieren können. Nehmen Sie Segluromet nicht während der Schwangerschaft ein.

Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe von Segluromet in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Baby am besten ernähren können solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Nehmen Sie Segluromet nicht während der Stillzeit ein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit Insulin oder mit Arzneimitteln zur Anregung der Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse kann jedoch dazu führen, dass Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt (Hypoglykämie), wodurch Symptome wie Zittern, Schwitzen oder Sehstörungen auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Werkzeuge und Maschinen, wenn Sie sich schwindlig fühlen, während Sie Segluromet einnehmen.

Segluromet enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Segluromet einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?
- Die empfohlene Dosis von Segluromet ist eine Tablette zweimal täglich.
- Die Dosis von Segluromet, die Sie einnehmen, hängt von Ihrer Erkrankung und Ihrem Bedarf an Ertugliflozin und Metformin, um Ihren Blutzucker zu kontrollieren ab.
- Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie richtige Dosis verschreiben. Ändern Sie Ihre Dosis nicht ohne vorherige Absprache mit Ihrem Arzt.

Einnahme dieses Arzneimittels
- Schlucken Sie die Tablette; wenn Sie Schluckbeschwerden haben, kann die Tablette zerteilt oder zermahlen werden.
- Nehmen Sie eine Tablette zweimal am Tag ein. Versuchen Sie die Tablette jeden Tag immer zur gleichen Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen an die Einnahme zu denken.
- Nehmen Sie Ihre Tablette am besten zu den Mahlzeiten ein. Dadurch werden Sie mit geringerer Wahrscheinlichkeit Magenbeschwerden haben.
- Sie müssen Ihr Ernährungs- und Bewegungsprogramm unbedingt fortsetzen während Sie Segluromet einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge Segluromet eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie zu viel Segluromet eingenommen haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Segluromet vergessen haben
Was Sie tun sollten, wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, hängt davon ab, wie lange es bis zur nächsten Einnahme dauert.

- Wenn es bis zu Ihrer nächsten Einnahme 12 Stunden oder länger dauert, nehmen Sie eine Dosis Steglatro ein, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie dann Ihre nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn es bis zu Ihrer nächsten Einnahme weniger als 12 Stunden sind, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie dann Ihre nächste Dosis zur gewohnten Zeit.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (zwei Tabletten auf einmal), wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Segluromet abbrechen
Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Ihr Blutzuckerspiegel kann wieder ansteigen, wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Laktatazidose (sehr selten, kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)
Segluromet kann eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, eine sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie die Einnahme von Segluromet beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

Diabetische Ketoazidose (selten, kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

- erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut
- rascher Gewichtsverlust
- Übelkeit oder Erbrechen
- Bauchschmerzen
- übermäßiger Durst
- schnelle und tiefe Atmung
- Verwirrtheit
- ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes.

Dies kann unabhängig von Ihrem Blutzuckerspiegel auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Segluromet zeitweise oder ganz zu beenden.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän) (nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Eine schwerwiegende Weichteilinfektion der Geschlechtsorgane (Genitalien) oder des Bereichs zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ hinsichtlich möglicher Symptome).

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus.

Wenden Sie sich so rasch wie möglich an Ihren Arzt, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:

Harnwegsinfektionen (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
Die Anzeichen einer Harnwegsinfektion sind:
- brennendes Gefühl beim Wasserlassen
- trüb aussehender Urin
- Schmerzen im Becken- oder mittleren Rückenbereich (bei Infektion der Nieren)

Auch wenn es selten vorkommt, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie Fieber haben oder Blut in Ihrem Urin wahrnehmen.

Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit; häufig beobachtet, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Die Anzeichen einer Dehydratation sind:
- Mundtrockenheit
- Schwindelgefühl, Benommenheit oder Schwächegefühl, insbesondere beim Aufstehen
- Ohnmacht

Die Wahrscheinlichkeit für eine Dehydratation steigt, wenn Sie
- Nierenprobleme haben
- Arzneimittel zur Entwässerung (Diuretika) oder zur Blutdrucksenkung einnehmen
- 65 Jahre oder älter sind

Zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie; häufig)
Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel behandeln können und was Sie tun sollten, wenn bei Ihnen eines der folgenden Anzeichen auftritt. Eventuell wird Ihr Arzt die Dosis Ihres Insulins oder der anderen Arzneimittel verringern.

Anzeichen eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels können sein:
- Kopfschmerzen
- Schläfrigkeit
- Reizbarkeit
- Hungergefühl
- Schwindelgefühl
- Verwirrtheit
- Schwitzen
- Zerfahrenheitsgefühl
- Schwächegefühl
- Schneller Herzschlag

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich so rasch wie möglich an Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig
- Vaginale Pilzinfektion (Scheidenpilz)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Magenschmerzen
- Appetitverlust

Häufig
- Pilzinfektion des Penis
- Veränderungen beim Wasserlassen, einschließlich starker Drang zu vermehrtem Wasserlassen mit erhöhtem Volumen oder in der Nacht
- Durstgefühl
- Vaginaler Juckreiz
- Geschmacksstörung
- Blutuntersuchungen können Veränderungen von Harnstoff im Blut zeigen
- Blutuntersuchungen können Veränderungen des Gesamtcholesterins oder des „schlechten" Cholesterins (dem sog. Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin – eine bestimmte Art Ihres Blutfetts) im Blut zeigen
- Blutuntersuchungen können Veränderungen der Menge roter Blutkörperchen im Blut (dem sog. „Hämoglobin") zeigen
- Verminderte oder niedrige Vitamin-B12-Spiegel im Blut (Symptome können extreme Müdigkeit [*Fatigue*], eine wunde und rote Zunge [*Glossitis*], Kribbeln [*Parästhesie*] oder blasse oder gelbe Haut sein). Ihr Arzt kann einige Tests durchführen lassen, um die Ursache Ihrer Symptome herauszufinden, da einige davon auch durch Diabetes oder andersartige Gesundheitsprobleme verursacht werden können.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutuntersuchungen können Veränderungen zeigen, die mit einer veränderten Nierenfunktion verbunden sind (wie z. B. erhöhtes „Kreatinin")

Sehr selten
- Störung von Leberfunktionstests
- Hepatitis (eine Erkrankung der Leber)
- Nässender juckender Hautausschlag (Nesselsucht)
- Hautrötung
- Juckreiz

Nicht bekannt
- Ausschlag

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Segluromet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verwendbar bis/ verw. bis/ EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Verpackung ist beschädigt oder zeigt Anzeichen von Fremdeinwirkung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Segluromet enthält

- Die Wirkstoffe sind Ertugliflozin und Metformin.
  - Jede Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.
  - Jede Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entprechend 2,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.
  - Jede Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 7,5 mg Ertugliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.
  - Jede Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtablette enthält Ertugliflozin-Pidolsäure, entsprechend 7,5 mg Ertugliflozin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Povidon (K29-32) (E 1201), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Crospovidon (E 1202), Natriumdodecylsulfat (E 487), Magnesiumstearat (E 470b).
  - Filmüberzug: Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten und Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten: Hypromellose (E 464), Hyprolose (E 463), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Carnaubawachs (E 903).
    Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten und Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten: Hypromellose (E 464), Hyprolose (E 463), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Carnaubawachs (E 903).

Wie Segluromet aussieht und Inhalt der Packung

- Segluromet 2,5 mg/850 mg Filmtabletten (Tabletten) sind beige, 18 x 10 mm große, ovale Filmtabletten, mit der Prägung „2.5/850“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.
- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg Filmtabletten (Tabletten) sind pinke, 19,1 x 10,6 mm große, ovale Filmtabletten, mit der Prägung „2.5/1 000“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg Filmtabletten (Tabletten) sind dunkelbraune, 18 x 10 mm große, ovale Filmtabletten, mit der Prägung „7.5/850“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.
- Segluromet 7,5 mg/1 000 mg Filmtabletten (Tabletten) sind rote, 19,1 x 10,6 mm große, ovale Filmtabletten, mit der Prägung „7.5/1 000“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Segluromet ist in Aluminium/PVC/PA/Aluminium Blisterpackungen erhältlich. Die Packungsgrößen sind 14, 28, 56, 60, 168, 180 und 196 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen und 30 x 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.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 A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.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)
cyprus_info@merck.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@merck.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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.