

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Segluromet 2,5 mg/850 mg potahované tablety
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety
Segluromet 7,5 mg/850 mg potahované tablety
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Segluromet 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

Segluromet 7,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Segluromet 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Béžová, 18 x 10 mm, oválná, potahovaná tableta s vyraženým „2.5/850“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Růžová, 19,1 x 10,6 mm, oválná, potahovaná tableta s vyraženým „2.5/1000“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

Segluromet 7,5 mg/850 mg potahované tablety

Tmavě hnědá, 18 x 10 mm, oválná, potahovaná tableta s vyraženým „7.5/850“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Červená, 19,1 x 10,6 mm, oválná, potahovaná tableta s vyraženým „7.5/1000“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Segluomet je indikován k léčbě dospělých s diabetem mellitem typu 2 jako doplňková léčba k dietním opatřením a tělesné aktivitě:

- u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu samotného
- v kombinaci s dalšími antidiabetiky u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito antidiabetiky
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací ertugliflozinu a metforminu v samostatných tabletách.

Ohledně výsledků studií kombinací terapií, účinků na glykemickou kontrolu, kardiovaskulárních příhod a hodnocených populací viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně. Dávkování je nutno individualizovat na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti za použití doporučené denní dávky 5 nebo 15 mg ertugliflozinu, přičemž se nesmí překročit maximální doporučená denní dávka metforminu.

U pacientů s deplecí objemu se před nasazením přípravku Segluomet doporučuje náprava tohoto stavu (viz bod 4.4).

Pokud dojde k vynechání dávky, má ji pacient užít, jakmile si vzpomene. Pacienti nemají užívat dvě dávky přípravku Segluomet ve stejnou dobu.

Dospělí s normální funkcí ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) ≥ 90 ml/min)

Pacienti nedostatečně kontrolovaní metforminem (buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími přípravky pro léčbu diabetu)

Doporučená zahajovací dávka přípravku Segluomet má poskytovat ertugliflozin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. U pacientů snářejících celkovou denní dávku ertugliflozinu 5 mg lze tuto dávku zvýšit na celkovou denní dávku ertugliflozinu 15 mg, pokud je potřebná další kontrola glykémie.

Pacienti přecházející ze samostatných tablet s ertugliflozinem a metforminem

Pacienti přecházející ze samostatných tablet s ertugliflozinem (celková denní dávka 5 mg nebo 15 mg) a metforminem na přípravek Segluomet mají dostávat stejnou denní dávku ertugliflozinu a metforminu, jakou již užívají nebo nejbližší terapeuticky vhodnou dávku metforminu.

Pokud se přípravek Segluomet užívá v kombinaci s inzulinem nebo inzulínovým sekretagogem, může být ke snížení rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Před zahájením léčby přípravky obsahujícími metformin a poté nejméně jednou za rok je nutné vyhodnotit eGFR. U pacientů se zvýšeným rizikem dalšího progresu poruchy funkce ledvin a u starších pacientů mají být renální funkce vyhodnocovány častěji, např. jednou za 3 až 6 měsíců.

Nasazení tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje u pacientů s GFR nižší než 45 ml/min (viz bod 4.4).

Jelikož je hypoglykemizující účinek ertugliflozinu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin snížený a u pacientů se závažnou poruchou ledvin pravděpodobně nepřítomný, je v případě potřeby další kontroly glykémie nutno zvážit přidání dalších antihyperglykemicky působících látek (viz bod 4.4).

Maximální denní dávku metforminu má být nejlépe rozdělena na 2 - 3 denní dávky. Před zvažováním nasazení metforminu u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Segluomet, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Maximální denní dávka je 15 mg. Zahajte dávkou 5 mg. Ke kontrole glykémie podle potřeby vzestupně titrujte do dávky 15 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 15 mg. Zahajte dávkou 5 mg. Ke kontrole glykémie podle potřeby vzestupně titrujte do dávky 15 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	Nasazení se nedoporučuje.
< 30	Metformin je kontraindikován.	Nedoporučuje se.

Porucha funkce jater

Přípravek Segluomet je u pacientů s poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (≥65 let)

U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost zhoršených renálních funkcí. Přípravek Segluomet se má u starších pacientů používat opatrně, protože po nasazení ertugliflozinu se mohou objevit abnormality renálních funkcí a o metforminu je známo, že je významnou měrou vylučován ledvinami. Pravidelné vyšetřování renálních funkcí je nezbytnou pomůckou při prevenci s metforminem související laktátové acidózy, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4). Je nutno vzít v úvahu renální funkce a riziko deplece objemu (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Segluomet u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Segluomet se má užívat perorálně dvakrát denně s jídlem, aby se omezily gastrointestinální nežádoucí účinky spojené s metforminem. V případě potíží s polykáním je možné tabletu rozlomit nebo rozdrtit, protože jde o lékovou formu s okamžitým uvolňováním.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetické ketoacidóza (DKA));
- diabetické prekóma;
- závažné renální selhání (GFR nižší než 30 ml/min), onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESRD) nebo pacienti na dialýze (viz bod 4.4);
- akutní stav s potenciálem narušit funkci ledvin, jako je:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok;
- akutní nebo chronické onemocnění, která může vést ke tkáňové hypoxii, jako je:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok;
- porucha funkce jater;
- akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přípravek Segluromet se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem mellitem typu 1.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. Při akutním zhoršení renálních funkcí dochází k akumulaci metforminu a tím se zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (silné zvracení, průjem, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se obrátit se na lékaře.

Léčivé přípravky, které mohou akutně zhoršit renální funkce (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní antirevmatika (NSAID)), se mají u pacientů léčených metforminem nasazovat opatrně. Dalšími rizikovými faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní nedostatečnost, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhodobé hladovění a všechny stavy spojené s hypoxií, stejně jako současné užívání léčivých přípravků, které mohou vyvolat laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo ošetřující osoby mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. Při výskytu podezřelých příznaků má pacient přestat užívat metformin a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a zvýšený poměr laktát/pyruvát.

Podávání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek může vést ke kontrastní látkou navozené nefropatii, která vede k akumulaci metforminu a ke zvýšenému riziku laktátové acidózy. Přípravek Segluromet se proto má před zobrazovacím vyšetřením nebo v jeho průběhu vysadit, přičemž se nesmí znovu nasadit, dokud neuplyne nejméně 48 hodin za předpokladu, že byly vyšetřeny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

Porucha funkce ledvin

Účinnost ertugliflozinu při kontrole glykémie je závislá na funkci ledvin, přičemž u pacientů, kteří mají středně závažnou poruchu funkce ledvin je účinek na glykémii snížen a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin účinnost pravděpodobně není (viz bod 4.2).

Přípravek Segluomet se nemá nasazovat u pacientů s GFR nižší než 45 ml/min. Přípravek Segluomet se má vysadit pokud je GFR setrvale nižší než 45 ml/min.

GFR se má vyšetřit před zahájením léčby a poté v pravidelných intervalech (viz bod 4.2). U pacientů s GFR nižší než 60 ml/min se doporučuje častější sledování renálních funkcí. U pacientů s GFR <30 ml/min je metformin kontraindikován a při stavech, které narušují renální funkce, se má dočasně vysadit (viz bod 4.3).

Chirurgický zákrok

Přípravek Segluomet se musí vysadit v době chirurgického zákroku prováděného v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. Léčbu lze obnovit nejdříve 48 hodin po chirurgickém zákroku nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že byly vyšetřeny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní.

Hypotenze / deplece objemu

Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu. Proto se po zahájení léčby přípravkem Segluomet může objevit symptomatická hypotenze (viz bod 4.8), zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min), starších pacientů (≥65 let), pacientů léčených diuretiky nebo u pacientů léčených antihypertenzivy s hypotenzí v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem Segluomet se má vyhodnotit a, pokud je to indikováno, napravit objemový status. Po zahájení léčby sledujte známky a příznaky.

V důsledku svého mechanismu účinku ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, zvyšuje sérový kreatinin a snižuje eGFR. Zvýšení sérového kreatininu a snížení eGFR byly výraznější u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8).

Při stavech, které mohou vést ke ztrátám tekutin (např. gastrointestinální onemocnění), se u pacientů léčených ertugliflozinem doporučuje pečlivé sledování stavu objemu (např. tělesné vyšetření, měření tlaku krve, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do nápravy ztráty tekutin se doporučuje dočasné vysazení léčby přípravkem Segluomet.

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně ertugliflozinu, byly v klinických hodnoceních a po registraci hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy, včetně život ohrožujících a smrtelných případů. V řadě případů byly projevy stavu atypické s pouze středně závažným zvýšením hodnot glukózy v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt diabetické ketoacidózy při vyšších dávkách ertugliflozinu pravděpodobnější.

Při nespecifických příznacích, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolest břicha, velká žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost, se musí zvážit riziko diabetické ketoacidózy. Pokud se tyto příznaky objeví, je nutno pacienty ihned vyšetřit na ketoacidózu, bez ohledu na hladiny glukózy v krvi.

U pacientů s podezřením na diabetickou ketoacidózu nebo s diagnostikovanou diabetickou ketoacidózou je nutno léčbu přípravkem Segluomet ihned vysadit.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu přípravkem Segluomet lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby přípravkem Segluomet se mají vzít v úvahu anamnestické faktory, které mohou ke ketoacidóze predisponovat.

Mezi pacienty, kteří mohou být diabetickou ketoacidózou ohroženi více, patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk (např. pacienti s diabetem typu 2 s nízkým C-peptidem nebo latentním autoimunitním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se stavy vedoucími k omezenému příjmu potravy nebo s těžkou dehydratací, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti se zvýšenými požadavky na inzulín v důsledku akutního onemocnění, chirurgického zákroku nebo abusu alkoholu. Inhibitory SGLT2 se mají u těchto pacientů používat opatrně.

Obnovení léčby inhibitory SGLT2 u pacientů s předchozí diabetickou ketoacidózou během léčby inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyl identifikován a vyřešen jiný jednoznačný vyvolávající faktor.

Bezpečnost a účinnost přípravku Segluromet u pacientů s diabetem typu 1 nebyla stanovena, přípravek Segluromet se k léčbě pacientů s diabetem typu 1 nemá používat. Omezené údaje z klinických hodnocení naznačují, že pokud jsou pacienti s diabetem typu 1 léčeni inhibitory SGLT2, vyskytuje se diabetická ketoacidóza s častou frekvencí.

Amputace na dolních končetinách

V dlouhodobé studii kardiovaskulárních dopadů VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), což byla studie u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, byly netraumatické amputace na dolních končetinách (především prstů) hlášeny u skupiny léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg s incidencí 2,0 % (0,57 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků), u skupiny léčené ertugliflozinem v dávce 15 mg s incidencí 2,1 % (0,60 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků) a u skupiny léčené placebem s incidencí 1,6 % (0,47 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků). Míra výskytu příhody spočívající v amputaci na dolních končetinách byla 0,75 příhody na 100 paciento-roků u ertugliflozinu v dávce 5 mg a 0,96 příhody u ertugliflozinu v dávce 15 mg versus 0,74 příhody u placeba. Zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (především prstů) bylo pozorováno v dlouhodobých klinických studiích inhibitorů SGLT2 u diabetu mellitu typu 2. Není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité pacienty s diabetem poučit ohledně rutinní preventivní péče o nohy.

Hypoglykémie při současném podávání inzulínu a inzulínových sekretagog

Ertugliflozin může riziko hypoglykémie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulínem a/nebo inzulínovým sekretagogem, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (viz bod 4.8). Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga, pokud se používají v kombinaci s přípravkem Segluromet (viz body 4.2 a 4.5).

Mykotické infekce genitálií

Ertugliflozin zvyšuje riziko mykotických infekcí genitálií. V klinických hodnoceních inhibitorů SGLT2 byl rozvoj mykotických infekcí genitálií pravděpodobnější u pacientů s mykotickými infekcemi genitálií v anamnéze a u neobřízaných mužů (viz bod 4.8). Pacienty je nutno sledovat a příslušně léčit.

Infekce močového ústrojí

Exkrece glukózy močí může být spojena se zvýšeným rizikem infekcí močového ústrojí (viz bod 4.8). Během léčby pyelonefritidy nebo urosepsy se má zvážit dočasné vysazení ertugliflozinu.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo

perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Segluromet vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být ve vyšší míře ohroženi deplecí objemu a poruchou funkce ledvin. Pacienti ve věku 65 let a starší léčení ertugliflozinem měli ve srovnání s mladšími pacienty vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu. Riziko laktátové acidózy související s metforminem se s pacientovým věkem zvyšuje, protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost poruchy jaterních, renálních nebo srdečních funkcí než u mladších pacientů. V dlouhodobé studii VERTIS CV sledující kardiovaskulární dopady byla bezpečnost a účinnost u pacientů ve věku 65 let a starších podobná jako u pacientů mladších než 65 let (viz body 4.2 a 4.8). U starších pacientů častěji vyšetřujte renální funkce.

Srdeční selhání

Z klinických studií s ertugliflozinem nejsou žádné zkušenosti u pacientů s třídou IV dle New York Heart Association (NYHA).

Laboratorní vyšetření moči

Vzhledem k mechanismu účinku ertugliflozinu budou u pacientů užívajících přípravek Segluromet testů z moči pozitivní na glukózu. Ke sledování glykemické kontroly se mají používat jiné metody.

Interference se stanovením 1,5 anhydroglucitolu (1,5 AG)

Sledování glykemické kontroly pomocí stanovení 1,5 AG se nedoporučuje, protože měření 1,5 AG není při hodnocení glykemické kontroly u pacientů užívajících inhibitory SGLT2 spolehlivé. Ke sledování glykemické kontroly se mají používat jiné metody.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie farmakokinetických lékových interakcí nebyly s přípravkem Segluromet provedeny; nicméně takové studie byly provedeny s ertugliflozinem a metforminem, jednotlivými léčivými látkami přípravku Segluromet.

Ertugliflozin

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Ertugliflozin může zvyšovat diuretické účinky diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Ertugliflozin může riziko hypoglykémie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulinem a/nebo inzulinovým sekretagogem. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, pokud se používají v kombinaci s přípravkem Segluromet (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku ertugliflozinu

Primárním mechanismem odstraňování ertugliflozinu je metabolizace prostřednictvím UGT1A9 a UGT2B7.

Studie interakcí provedené u zdravých subjektů v jednodávkovém uspořádání, naznačují, že farmakokinetika ertugliflozinu není změněna sitagliptinem, metforminem, glimepiridem ani simvastatinem.

Opakované podání rifampicinu (induktor UGT a CYP) snižuje AUC a C_{max} ertugliflozinu o 39 %, respektive o 15 %. Toto snížení expozice se nepovažuje za klinicky relevantní, a proto se nedoporučuje žádná úprava dávkování. Klinicky relevantní vliv jiných induktorů (např. karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu) se nepředpokládá.

Vliv inhibitorů UGT na farmakokinetiku ertugliflozinu nebyl klinicky hodnocen, ale nepředpokládá se, že by jakékoli potenciální zvýšení expozice ertugliflozinu způsobené inhibicí UGT bylo klinicky relevantní.

Vliv ertugliflozinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Studie interakcí provedené u zdravých dobrovolníků naznačují, že ertugliflozin neměl žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku sitagliptinu, metforminu ani glimepiridu.

Současné podávání simvastatinu a ertugliflozinu vedlo ke 24% zvýšení AUC a k 19% zvýšení C_{max} simvastatinu, a k 30% zvýšení AUC a k 16% zvýšení C_{max} kyseliny simvastatinové. Mechanismus mírných zvýšení hladin simvastatinu a kyseliny simvastatinové není známý, přičemž zvýšení není způsobeno inhibicí OATP ertugliflozinem. Tato zvýšení se nepovažují za klinicky významná.

Metformin

Současné podávání se nedoporučuje.

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zejména při hladovění, malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jodované kontrastní látky

Přípravek Segluromet se musí vysadit před zobrazovacím vyšetřením nebo v jeho průběhu a nesmí se znovu nasadit, dokud neuplyne nejméně 48 hodin, za předpokladu, že byly vyšetřeny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

Kombinace vyžadující opatření

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkce, což může zvýšit riziko laktátové acidózy, jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisté angiotensinového receptoru II a diuretika, zvláště kličková diuretika. Při nasazování nebo užívání takovýchto léčivých přípravků v kombinaci s metforminem je nezbytné pečlivé sledování renálních funkcí.

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrátem transportéru OCT1 i OCT2.

Současné podávání metforminu s

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- inhibitory OCT2 (jako jsou cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib a isavukonazol) může snížit renální eliminaci metforminu a tím vést ke zvýšení plazmatické koncentrace metforminu.
- inhibitory OCT1 i OCT2 (jako jsou krizotinib a olaparib) může změnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Proto se zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučuje opatrnost při současném podávání těchto léků s metforminem, protože může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace metforminu. Je-li

to zapotřebí, je možné zvážit úpravu dávky metforminu, protože inhibitory a induktory OCT mohou změnit účinnost metforminu.

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vlastní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je nutno informovat, přičemž monitorování krevní glukózy musí být prováděno častěji, zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. V případě potřeby musí být dávka antidiabetického léčivého přípravku během léčby dalším léčivým přípravkem a po jeho vysazení upravena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Segluromet těhotným ženám nejsou k dispozici.

Omezený soubor údajů naznačuje, že užívání metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Studie na zvířatech provedené s metforminem nenaznačují škodlivé účinky na březost, embryonální nebo fetální vývoj, vrh nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Údaje o podávání ertugliflozinu těhotným ženám jsou omezené. Na základě výsledků studií na zvířatech může ertugliflozin ovlivňovat renální vývoj a zrání (viz bod 5.3). Přípravek Segluromet se proto v těhotenství nemá užívat.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti ertugliflozinu v lidském mateřském mléce, vlivu na kojence ani o vlivu na tvorbu mléka. Metformin je přítomen v lidském mateřském mléce. Ertugliflozin a metformin jsou přítomny v mléce laktujících potkanů. Ertugliflozin měl vliv na potomstvo laktujících potkanů.

U juvenilních potkanů léčených ertugliflozinem byly pozorovány farmakologicky zprostředkované účinky (viz bod 5.3). Jelikož ke zrání lidských ledvin dochází *in utero* a během prvních 2 let života, kdy může dojít k expozici prostřednictvím kojení, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Segluromet se nemá podávat během kojení.

Fertilita

Vliv přípravku Segluromet na fertilitu u lidí nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky ertugliflozinu ani metforminu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Segluromet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se přípravek Segluromet užívá v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie a na zvýšené riziko nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ertugliflozin a metformin

Bezpečnost současně podávaného ertugliflozinu a metforminu byla hodnocena u 1 083 pacientů s diabetem mellitem typu 2 léčených 26 týdnů v souhrnu dvou placebem kontrolovaných klinických hodnocení: ertugliflozin jako přídatná terapie k metforminu a ertugliflozin jako přídatná terapie k sitagliptinu a metforminu (viz bod 5.1). Incidence a typ nežádoucích účinků v těchto dvou klinických hodnoceních byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u ertugliflozinu. V souhrnu těchto dvou placebem kontrolovaných klinických hodnocení, která zahrnovala metformin, nebyly identifikovány žádné další nežádoucí účinky v porovnání se třemi placebem kontrolovanými klinickými hodnoceními ertugliflozinu (viz dále).

Ertugliflozin

Bezpečnost a snášenlivost ertugliflozinu byla hodnocena v 7 placebem nebo aktivním komparátorem kontrolovaných studiích zahrnujících celkem 3 409 pacientů s diabetem mellitem typu 2 léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg nebo 15 mg. Dále byla bezpečnost a snášenlivost ertugliflozinu u pacientů s diabetem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním hodnocena ve studii VERTIS CV (viz bod 5.1) zahrnující celkem 5 493 pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg nebo 15 mg a střední hodnotou trvání expozice 2,9 roku.

Souhrn placebem kontrolovaných klinických hodnocení

Primární hodnocení bezpečnosti bylo provedeno na souhrnu tří 26týdenních, placebem kontrolovaných klinických hodnocení. Ertugliflozin se v jednom hodnocení používal v monoterapii a ve dvou hodnoceních jako přídatná léčba (viz bod 5.1). Tyto údaje odrážejí expozici ertugliflozinu u 1 029 pacientů se střední délkou trvání expozice přibližně 25 týdnů. Pacienti dostávali ertugliflozin 5 mg (n=519), ertugliflozin 15 mg (n=510) nebo placebo (n=515) jednou denně.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v celém klinickém programu byly vulvovaginální mykotické infekce a další mykotické infekce ženských genitálií. Vzácně se vyskytla závažná diabetická ketoacidóza. Ohledně četností viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četností jsou definovány podle následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných studií a z poregistračních zkušeností

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	
Velmi časté	Vulvovaginální mykotické infekce a jiné mykotické infekce ženských genitálií ^{*,†,1} Infekce močových cest ^{†,1}
Časté	Balanitis candida a další mykotické infekce mužských genitálií ^{*,†,1}
Není známo	Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)*
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykémie ^{*,†,1}
Vzácné	Diabetická ketoacidóza ^{*,†,1}
Velmi vzácné	Laktátová acidóza ^{*,2} , nedostatek vitamínu B ₁₂ ^{‡,2}
Poruchy nervového systému	
Časté	Poruchy vnímání chutí ²
Cévní poruchy	
Časté	Deplece objemu ^{*,†,1}
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Gastrointestinální příznaky ^{§,2}
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Abnormální testy jaterních funkcí ² , hepatitida ²

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi vzácné	Erytém ² , svědění ² , kopřivka ²
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Zvýšené močení ^{¶,1}
Méně časté	Dysurie ¹ , zvýšení kreatininu v krvi/snížení rychlosti glomerulární filtrace ^{†,1}
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Vulvovaginální svědění ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Žízeň ^{#,1}
Vyšetření	
Časté	Změna sérových lipidů ^{¶,1} , zvýšení hemoglobinu ^{¶,1} , zvýšení BUN ^{‡,1}

¹ Nežádoucí účinek ertugliflozinu.

² Nežádoucí účinek metforminu.

* Viz bod 4.4.

† Další informace jsou uvedeny v podbodech dále.

‡ Dlouhodobá léčba metforminem byla spojována se snížením absorpce vitamínu B₁₂, což může vést velmi vzácně ke klinicky významnému nedostatku vitamínu B₁₂ (např. megaloblastickou anémií).

§ Gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se objevují častěji při zahájení terapie a ve většině případů spontánně vymizí.

¶ Zahrnuje: polakisurii, nucení na močení, polyurii, zvýšený výdej moči a nykturii.

Zahrnuje: žízeň a polydypsii.

[¶] Střední hodnoty procentní změny výchozích hodnot LDL-C u ertugliflozinu 5 mg a ertugliflozinu 15 mg oproti placebu byly 5,8 % a 8,4 % oproti 3,2 % a střední hodnoty procentní změny výchozích hodnot celkového cholesterolu byly 2,8 % a 5,7 % oproti 1,1 %; nicméně pro HDL-C byly 6,2 % a 7,6 % oproti 1,9 %.

Mediány procentní změny výchozích hodnot triglyceridů u ertugliflozinu 5 mg a ertugliflozinu 15 mg oproti placebu byly -3,9 % a -1,7 % oproti 4,5 %.

[¶] Poměr subjektů, u kterých došlo k aspoň jednomu zvýšení hemoglobinu >2 g/dl byl vyšší ve skupinách s ertugliflozinem 5 mg a 15 mg (4,7 % a 4,1 %) oproti skupině s placebem (0,6 %).

[‡] Poměr subjektů, u kterých došlo ke zvýšení hodnot BUN ≥50 % a hodnotám >ULN byl numericky vyšší ve skupině s ertugliflozinem 5 mg a ještě vyšší ve skupině s ertugliflozinem 15 mg (7,9 % a 9,8 %) oproti skupině s placebem (5,1 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Deplece objemu (ertugliflozin)

Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu a nežádoucím účinkům souvisejícím s deplecí objemu. V souhrnu placebem kontrolovaných studií byla incidence nežádoucích příhod souvisejících s deplecí objemu (dehydratace, posturální závrať, presynkopa, synkopa, hypotenze a ortostatická hypotenze) nízká (<2 %) a nebyla nápadně rozdílná mezi skupinami léčenými ertugliflozinem a placebem. V analýzách z širšího souboru studií fáze 3 měly subjekty s eGFR <60 ml/min/1,73 m², subjekty ve věku ≥65 let a subjekty léčené diuretiky vyšší incidenci deplece objemu ve skupinách léčených ertugliflozinem v porovnání se skupinou léčenou komparátorem (viz body 4.2 a 4.4). U subjektů s eGFR <60 ml/min/1,73 m² byla incidence 5,1% ve skupině léčené ertugliflozinem 5 mg, 2,6 % ve skupině léčené ertugliflozinem 15 mg a 0,5 % ve skupině léčené komparátorem a u subjektů s eGFR 45 až <60 ml/min/1,73 m² byla v uvedených skupinách incidence 6,4 %, 3,7 % respektive 0 %.

Hypoglykémie (ertugliflozin)

V souhrnu placebem kontrolovaných klinických hodnocení byla četnost doložené hypoglykémie vyšší u pacientů léčených ertugliflozinem 5 mg (5,0 %), ertugliflozinem 15 mg (4,5 %) než u pacientů užívajících placebo (2,9 %). V této populaci byla ve všech skupinách incidence těžké hypoglykémie 0,4 %. Při použití ertugliflozinu v monoterapii byla incidence hypoglykemických příhod v obou skupinách s ertugliflozinem 2,6 % a ve skupině s placebem 0,7 %. Když se ertugliflozin přidal k metforminu, byla incidence hypoglykemických příhod 7,2 % ve skupině s ertugliflozinem 5 mg, 7,8 % ve skupině s ertugliflozinem 15 mg a 4,3 % ve skupině s placebem.

Když se ertugliflozin přidával k metforminu a srovnával s deriváty sulfonylmočoviny, byla incidence hypoglykémie v porovnání s ertugliflozinem (5,6 % u ertugliflozinu 5 mg a 8,2 % u ertugliflozinu 15 mg) u derivátů sulfonylmočoviny vyšší (27 %).

V podstudiích studie VERTIS CV byly v případě přidání ertugliflozinu k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu incidence doložené hypoglykémie 39,4 % u ertugliflozinu v dávce 5 mg, 38,9 % u ertugliflozinu v dávce 15 mg a 37,5 % u placeba. Pokud se ertugliflozin přidával k derivátům sulfonylmočoviny, byly incidence hypoglykémie 7,3 % u ertugliflozinu v dávce 5 mg, 9,3 % u ertugliflozinu v dávce 15 mg a 4,2 % u placeba. Pokud se ertugliflozin přidával k metforminu a derivátům sulfonylmočoviny, byly incidence hypoglykémie 20,0 % u ertugliflozinu v dávce 5 mg, 26,5 % u ertugliflozinu v dávce 15 mg a 14,5 % u placeba.

Doložená hypoglykémie u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin léčených inzulinem, deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy jako základní medikací byla 36 % u ertugliflozinu 5 mg, 27 % u ertugliflozinu 15 mg a 36 % u placeba (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Diabetická ketoacidóza (ertugliflozin)

Ve studii VERTIS CV byla ketoacidóza zjištěna u 19 (0,3 %) pacientů léčených ertugliflozinem a u 2 (0,1 %) pacientů léčených placebem. V dalších 7 klinických hodnoceních fáze 3 provedených v rámci vývoje ertugliflozinu byla ketoacidóza zjištěna u 3 (0,1 %) pacientů léčených ertugliflozinem a u 0,0 % pacientů léčených komparátorem (viz bod 4.4).

Zvýšení kreatininu v krvi / snížení rychlosti glomerulární filtrace a příhody související s ledvinami (ertugliflozin)

Počáteční zvýšení středních hodnot kreatininu a snížení středních hodnot eGFR u pacientů léčených ertugliflozinem byla během pokračující léčby obvykle přechodná. Pacienti s výchozí středně závažnou poruchou funkce ledvin měli vyšší střední hodnoty změn, které se ve 26. týdnu nevrátily k výchozím hodnotám; tyto změny se upravily po vysazení léčby.

Ve studii VERTIS CV byla léčba ertugliflozinem spojena s počátečním poklesem střední hodnoty eGFR (v 6. týdnu, -2,7 ml/min/1,73 m² ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg, -3,8 ml/min/1,73 m² ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 15 mg a -0,4 ml/min/1,73 m² ve skupině léčené placebem), následovaným návratem k výchozím hodnotám. Do 260. týdne byla pokračující léčba ertugliflozinem v porovnání s placebem spojena s pomalejším poklesem eGFR.

Ve studii VERTIS CV byly incidence nežádoucích účinků postihujících ledviny (např. akutní poškození ledvin, porucha funkce ledvin, akutní prerenální selhání) v celkové populaci 4,2 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 4,3 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 4,7 % u pacientů léčených placebem a u pacientů s eGFR od 30 do méně než 60 ml/min/1,73 m² byly 9,7 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 10,0 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 10,2 % u pacientů léčených placebem.

Mykotické infekce genitálií (ertugliflozin)

V souhrnu tří placebem kontrolovaných klinických hodnocení se mykotické infekce ženských genitálií (např. kandidóza genitálií, mykotické infekce genitálií, vaginální infekce, vulvitida, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotické infekce, vulvovaginitida) vyskytly u 9,1 % žen léčených ertugliflozinem 5 mg, 12 % žen léčených ertugliflozinem 15 mg a 3,0 % žen léčených placebem. U žen došlo k vysazení v důsledku mykotických infekcí genitálií u 0,6 % pacientek léčených ertugliflozinem a u 0 % pacientek léčených placebem (viz bod 4.4).

Ve stejném souhrnu se mykotické infekce mužských genitálií (např. balanitis candida, balanoposthitis, infekce genitálií, mykotické infekce genitálií) vyskytly u 3,7 % mužů léčených ertugliflozinem 5 mg, 4,2 % mužů léčených ertugliflozinem 15 mg a 0,4 % mužů léčených placebem. Mykotické infekce mužských genitálií se vyskytovaly častěji u neobřezaných mužů. U mužů došlo k vysazení v důsledku mykotických infekcí genitálií u 0,2 % pacientů léčených ertugliflozinem

a u 0 % pacientů léčených placebem. Ve vzácných případech byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

Infekce močových cest (ertugliflozin)

Ve studii VERTIS CV se infekce močových cest vyskytly u 12,2 % pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 12,0 % pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 10,2 % pacientů léčených placebem. Incidence závažných infekcí močových cest byly 0,9 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 0,4 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 0,8 % u pacientů léčených placebem.

V dalších 7 klinických hodnoceních fáze 3 provedených v rámci vývoje ertugliflozinu byly incidence infekcí močových cest 4,0 % ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg a 4,1 % ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 15 mg a 3,9 % u placeba. Většina příhod byla mírných nebo středně závažných, přičemž žádné závažné případy hlášeny nebyly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při předávkování přípravkem Segluomet použijte obvyklá podpůrná opatření (např. z gastrointestinálního traktu odstraňte neabsorbovaný materiál, využijte klinické sledování a zahajte podpůrnou léčbu) určená pacientovým klinickým stavem.

Ertugliflozin

Ertugliflozin u zdravých subjektů nevykazoval žádnou toxicitu při jednorázových perorálních dávkách do 300 mg ani při opakovaných dávkách až 100 mg denně po dobu 2 týdnů. Nebyly identifikovány žádné potenciální akutní příznaky a známky předávkování. Odstraňování ertugliflozinu hemodialýzou nebylo studováno.

Metformin

K předávkování hydrochloridem metforminu došlo, včetně požití množství větších než 50 g. Přibližně u 10 % případů byla hlášena hypoglykémie, nicméně nebyla zjištěna žádná příčinná souvislost s hydrochloridem metforminu. Přibližně u 32 % případů předávkování metforminem byla hlášena laktátová acidóza (viz bod 4.4). Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který musí být léčen v nemocnici. Metformin je dialyzovatelný s clearance až 170 ml/min při dobrých hemodynamických podmínkách. Proto může být hemodialýza při odstraňování akumulovaného léčiva u pacientů s podezřením na předávkování metforminem užitečná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik ATC kód: A10BD23.

Mechanismus účinku

Přípravek Segluomet kombinuje dvě antidiabetické látky s komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů s diabetem typu 2: ertugliflozin, což je inhibitor SGLT2, a hydrochlorid metforminu, což je člen skupiny biguanidů.

Ertugliflozin

SGLT2 je hlavním transportérem odpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do oběhu. Ertugliflozin je silným, selektivním a reverzibilním inhibitorem SGLT2. Inhibicí SGLT2 ertugliflozin snižuje renální reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh glukózy a tím zvyšuje vylučování glukózy do moči.

Metformin

Metformin je antidiabetická látka, která u pacientů s diabetem typu 2 zlepšuje glukózovou toleranci tím, že snižuje jak bazální, tak postprandiální plazmatickou glukózu. Jeho farmakologické mechanismy účinku se liší od jiných tříd perorálních antidiabetik. Metformin snižuje tvorbu glukózy v játrech, snižuje absorpci glukózy ve střevě a zlepšuje citlivost na inzulín zvýšením periferního příjmu a utilizace glukózy. Na rozdíl od derivátů sulfonylmočoviny nenavozuje metformin ani u pacientů s diabetem typu 2, ani u normálních subjektů hypoglykémii, s výjimkou zvláštních okolností (viz bod 4.5), a nevyvolává hyperinzulinemii. Při terapii metforminem zůstává sekrece inzulínu nezměněna, zatímco hladiny inzulínu nalačno a celodenní odpověď na plazmatický inzulín se může ve skutečnosti snížit.

Farmakodynamické účinky

Ertugliflozin

Vylučování glukózy do moči a objem moči

U zdravých subjektů a u pacientů s diabetem mellitem typu 2 byla po jednorázových a opakovaných dávkách ertugliflozinu pozorována na dávce závislá zvýšení množství glukózy vyloučené do moči. Modelování odpovědi na dávku ukazuje, že ertugliflozin 5 mg a 15 mg vedou u pacientů s diabetem mellitem typu 2 k téměř maximální exkreci glukózy do moči (UGE), přičemž vedou k 87 %, respektive 96 % maximální inhibice.

Klinická účinnost a bezpečnost

Jak zlepšení kontroly glykémie, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality jsou nedílnými součástmi léčby diabetu mellitu typu 2.

Kontrola glykémie

Glykemická účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v kombinaci s metforminem byly hodnoceny ve 4 multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studiích fáze 3, které zahrnovaly 3 643 pacientů s diabetem typu 2. V těchto čtyřech studiích se rasová distribuce pohybovala od 66,2 do 80,3 % bělochů, od 10,6 do 20,3 % Asiatů, od 1,9 do 10,3 % černochů a od 4,5 do 7,4 % ostatních. Hispánští a latinskoameričtí pacienti představovali 15,6 až 34,5 % populace. Střední hodnota věku pacientů v těchto čtyřech studiích se pohybovala od 55,1 do 59,1 roku (rozmezí 21 až 86 let); 15,6 až 29,9 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 0,6 až 3,8 % bylo ve věku ≥ 75 let.

Ertugliflozin jako přídatná kombinační terapie s metforminem

Celkem 621 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných monoterapií metforminem ($\geq 1 500$ mg/den) se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v kombinaci s metforminem. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené ertugliflozinem 5 mg, ertugliflozinem 15 mg nebo placebem podávanými jednou denně jako doplněk k pokračující základní terapii metforminem (viz Tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky placebem kontrolované studie ertugliflozinu používaného v kombinaci s metforminem ve 26. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%; DCCT)	n=207	n=205	n=209
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	8,1	8,1	8,2

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c <7 % (DCCT)	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Tělesná hmotnost (kg)	n=207	n=205	n=209
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	84,9	85,3	84,5
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci, výchozí eGFR, randomizační stratum podle menopauzálního stavu a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Faktoriální studie ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinální léčby s metforminem

Celkem 1 233 pacientů s diabetem typu 2 se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, aktivním komparátorem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg v kombinaci se sitagliptinem 100 mg v porovnání s jednotlivými léčivými látkami. Pacienti s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaní léčbou metforminem (≥ 1 500 mg/den) byli randomizováni do jednoho z pěti ramen s aktivní léčbou: ertugliflozin 5 mg nebo 15 mg, sitagliptin 100 mg nebo sitagliptin 100 mg v kombinaci s 5 mg nebo 15 mg ertugliflozinu podávané jednou denně navíc k pokračující základní léčbě metforminem (viz Tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky faktoriální studie ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinované léčby s metforminem v porovnání s jednotlivými složkami samotnými ve 26. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%; DCCT)	n=250	n=248	n=247	n=243	n=244
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Rozdíl od sitagliptinu				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
ertugliflozinu 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
ertugliflozinu 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)					
Pacienti (n (%)) HbA1c <7 % (DCCT)	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
Tělesná hmotnost (kg)	n=250	n=248	n=247	n=243	n=244
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Rozdíl od sitagliptinu (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s kontrolní skupinou.

[§] p < 0,001 v porovnání s odpovídající dávkou ertugliflozinu nebo sitagliptinu (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Ertugliflozin jako přídatná kombináční léčba s metforminem a sitagliptinem

Celkem 463 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných metforminem (≥ 1 500 mg/den) a sitagliptinem 100 mg jednou denně se účastnilo randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených ertugliflozinem 5 mg, ertugliflozinem 15 mg nebo placebem podávanými jednou denně k pokračující základní léčbě metforminem a sitagliptinem (viz Tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky studie ertugliflozinu jako přídatné léčby v kombinaci s metforminem a sitagliptinem ve 26. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%; DCCT)	n=156	n=153	n=153
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	8,1	8,0	8,0
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c <7 % (DCCT)	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Tělesná hmotnost (kg)	n=156	n=153	n=153
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	87,6	86,6	86,5
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci, výchozí eGFR a interakce času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Aktivním komparátorem kontrolovaná studie ertugliflozinu versus glimepiridu jako přídatné kombináční léčby s metforminem

Celkem 1 326 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných monoterapií metforminem se účastnilo randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, 52 týdnů trvající, aktivním komparátorem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v kombinaci s metforminem. Tito pacienti, kteří byli léčeni metforminem v monoterapii (≥ 1 500 mg/den), byli randomizováni do skupin léčených ertugliflozinem 5 mg, ertugliflozinem 15 mg nebo glimepiridem podávanými jednou denně k pokračující základní léčbě metforminem. Glimepirid byl nasazen v dávce 1 mg/den a titrován na

maximální dávku 6 mg/den nebo 8 mg/den (v závislosti na maximální schválené dávce v jednotlivých státech), nebo na maximální snášenou dávku, nebo titrován na nižší dávku, aby se zamezilo hypoglykémii nebo aby se hypoglykémie zvládla. Střední hodnota denní dávky glimepiridu byla 3,0 mg (viz Tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky aktivním komparátorem kontrolované studie ertugliflozinu v porovnání s glimepiridem jako přídatné léčby u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem v 52. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%; DCCT)	n=448	n=440	n=437
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	7,8	7,8	7,8
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Rozdíl od glimepiridu (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c <7 % (DCCT)	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Tělesná hmotnost (kg)	n=448	n=440	n=437
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	87,9	85,6	86,8
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-3,0	-3,4	0,9
Rozdíl od glimepiridu (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci, výchozí eGFR a interakce času podle léčby.

[‡] Non-inferiorita je vyhlášena, pokud je horní hranice dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro střední hodnotu rozdílu nižší, než 0,3 %.

[§] p< 0,001 v porovnání s glimepiridem.

Ertugliflozin jako přídatná kombinační terapie k inzulinu (s metforminem nebo bez něj)

V 18týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované glykemické podstudii v rámci studie VERTIS CV bylo randomizováno celkem 1 065 pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním s nedostatečnou kontrolou glykémie (HbA1c mezi 7 % a 10,5 %) se základní terapií inzulinem ≥ 20 jednotek/den (59 % pacientů bylo rovněž léčeno metforminem v dávce $\geq 1 500$ mg/den) do skupin léčených jednou denně ertugliflozinem v dávce 5 mg, ertugliflozinem v dávce 15 mg nebo placebem (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky v 18. týdnu ze studie přidání ertugliflozinu do kombinace s inzulinem (s metforminem nebo bez něj) u pacientů s diabetem mellitem typu 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n = 348	n = 370	n = 347
Výchozí hodnota (střední hodnota)	8,4	8,4	8,4
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacienti [n (%)] s HbA1c <7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Tělesná hmotnost (kg)	n = 348	n = 370	n = 347
Výchozí hodnota (střední hodnota)	93,8	92,1	93,3
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* n zahrnuje všechny randomizované léčené pacienty, u kterých bylo provedeno alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, stratum dle inzulinu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Ertugliflozin jako přídatná kombináční terapie k metforminu a derivátům sulfonylmočoviny

V 18týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované glykemické podstudii v rámci studie VERTIS CV bylo randomizováno celkem 330 pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním s nedostatečnou kontrolou glykémie (HbA1c mezi 7 % a 10,5 %) se základní terapií metforminem v dávce $\geq 1\ 500$ mg/den a deriváty sulfonylmočoviny do skupin léčených jednou denně ertugliflozinem v dávce 5 mg, ertugliflozinem v dávce 15 mg nebo placebem (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky v 18. týdnu ze studie přidání ertugliflozinu do kombinace s metforminem a deriváty sulfonylmočoviny u pacientů s diabetem mellitem typu 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n = 100	n = 113	n = 117
Výchozí hodnota (střední hodnota)	8,4	8,3	8,3
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců†)	-0,9	-1,0	-0,2
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců†, 95% CI)	-0,7‡ (-0,9; -0,4)	-0,8‡ (-1,0; -0,5)	
Pacienti [n (%)] s HbA1c <7 %	37 (37,0)§	37 (32,7)§	15 (12,8)
Tělesná hmotnost (kg)	n = 100	n = 113	n = 117
Výchozí hodnota (střední hodnota)	92,1	92,9	90,5
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců†)	-2,0	-2,4	-0,5
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců†, 95% CI)	-1,6‡ (-2,3; -0,8)	-1,9‡ (-2,6; -1,2)	

* n zahrnuje všechny randomizované léčené pacienty, u kterých bylo provedeno alespoň jedno měření výsledné proměnné.

† Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

‡ p < 0,001 v porovnání s placebem.

§ p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Plazmatická glukóza nalačno

V třech placebem kontrolovaných studiích vedlo užívání ertugliflozinu ke statisticky významným snížením FPG. Pro ertugliflozin v dávce 5 mg a v dávce 15 mg byla na placebo korigovaná snížení FPG 1,92 a 2,44 mmol/l v monoterapii, 1,48 a 2,12 mmol/l při podávání jako přídatná terapie k metforminu a 1,40 a 1,74 mmol/l jako přídatná terapie k metforminu a sitagliptinu.

Kombinace ertugliflozinu a sitagliptinu při základní terapii metforminem vedla k významně větším snížením FPG v porovnání se sitagliptinem nebo ertugliflozinem samotnými. Kombinace ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg a sitagliptinu vedla k postupným snížením FPG o 0,46 a 0,65 mmol/l v porovnání s ertugliflozinem samotným nebo o 1,02 a 1,28 mmol/l v porovnání se sitagliptinem samotným.

Účinnost u pacientů s výchozí hodnotou HbA1c ≥9 % (DCCT)

Ve studii ertugliflozinu přidávaného k metforminu u pacientů s výchozími hodnotami HbA1c 7,0-10,5 % byla na placebo korigovaná snížení HbA1c u podskupiny pacientů účastnících se studie s výchozími hodnotami HbA1c ≥9 % 1,31 % při léčbě ertugliflozinem v dávce 5 mg a 1,43 % při léčbě ertugliflozinem v dávce 15 mg.

Ve studii u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem s výchozími hodnotami HbA1c 7,5-11,0 %, v podskupině pacientů s výchozími hodnotami HbA1c ≥10 %, vedla kombinace ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg se sitagliptinem ke snížením HbA1c o 2,35 %, respektive o 2,66 % v porovnání s 2,10 % u ertugliflozinu 5 mg, 1,30 % u ertugliflozinu 15 mg a 1,82 % u sitagliptinu, podávaných samostatně.

Krevní tlak

Přídatná léčba ertugliflozinem 5 mg a ertugliflozinem 15 mg k základní léčbě metforminem vedla ke statisticky významným na placebo korigovaným snížením systolického krevního tlaku o 3,7 mmHg a 4,5 mmHg. Přídatná léčba ertugliflozinem 5 mg a ertugliflozinem 15 mg k základní léčbě metforminem a sitagliptinem vedla ke statisticky významným na placebo korigovaným snížením systolického krevního tlaku o 2,9 mmHg a 3,9 mmHg.

V 52týdenní, aktivním komparátorem, glimepiridem, kontrolované studii byla snížena systolická tlaku oproti výchozímu stavu 2,2 mmHg u ertugliflozinu 5 mg a 3,8 mmHg u ertugliflozinu 15 mg, zatímco u subjektů léčených glimepiridem došlo ke zvýšení výchozího systolického tlaku o 1 mmHg.

Analýza podskupin

U pacientů s diabetem mellitem typu 2 léčených ertugliflozinem v kombinaci s metforminem bylo pozorováno klinicky významné snížení HbA1c u podskupin definovaných věkem, pohlavím, rasou, etnikem, geografickou oblastí, výchozím BMI, výchozí hodnotou HbA1c a trváním diabetu mellitu typu 2.

Kardiovaskulární výsledky

Účinek ertugliflozinu na kardiovaskulární riziko u dospělých pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním byl hodnocen ve studii VERTIS CV, což byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, příhodou řízená studie. Tato studie porovnávala riziko výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) mezi ertugliflozinem a placebem, když byly přidány ke standardní léčbě diabetu a aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění a používány současně s ní.

Randomizováno bylo celkem 8 246 pacientů (placebo n=2 747, ertugliflozin 5 mg n=2 752, ertugliflozin 15 mg n=2 747) a byli sledováni s mediánem 3 let. Střední hodnota věku byla 64 let a přibližně 70 % byli muži.

Všichni pacienti účastníci se studie měli při zařazení nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus typu 2 (HbA1c vyšší než nebo rovný 7 %). Střední hodnota doby trvání diabetu mellitu typu 2 byla 13 let, střední hodnota výchozích hodnot HbA1c byla 8,2 % a střední hodnota eGFR byla 76 ml/min/1,73 m². Při zařazení byli pacienti léčeni jedním (32 %) nebo více (67 %) antidiabetiky, včetně metforminu (76 %), inzulínu (47 %), derivátů sulfonylmočoviny (41 %), inhibitorů DPP-4 (11 %) a agonistů receptoru GLP-1 (3 %).

Téměř všichni pacienti (99 %) měli při zařazení prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění. Přibližně 24 % pacientů mělo v anamnéze srdeční selhání. Primárním cílovým parametrem hodnocení ve studii VERTIS CV byla doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE; kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozková příhoda).

Ertugliflozin prokázal non-inferioritu v porovnání s placebem ohledně velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (viz tabulka 8). Výsledky jednotlivých 5mg a 15mg dávek byly konzistentní s výsledky skupin s kombinovanými dávkami.

U pacientů léčených ertugliflozinem byla četnost hospitalizací pro srdeční selhání nižší než u pacientů léčených placebem (viz tabulka 8 a obrázek 1).

Tabulka 8: Analýza velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) a jejich složek a hospitalizací pro srdeční selhání ve studii VERTIS CV*

Cílový parametr [†]	Placebo (n=2 747)		Ertugliflozin (n=5 499)		Poměr rizik vs. placebo (CI) [‡]
	n (%)	Četnost příhody (na 100 osob- roků)	n (%)	Četnost příhody (na 100 osob- roků)	
MACE (CV smrt, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Nefatální IM	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)

Nefatální cévní mozková příhoda	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
CV smrt	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizace pro srdeční selhání[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

n=počet pacientů, CI=interval spolehlivosti, CV=kardiovaskulární, IM=infarkt myokardu.

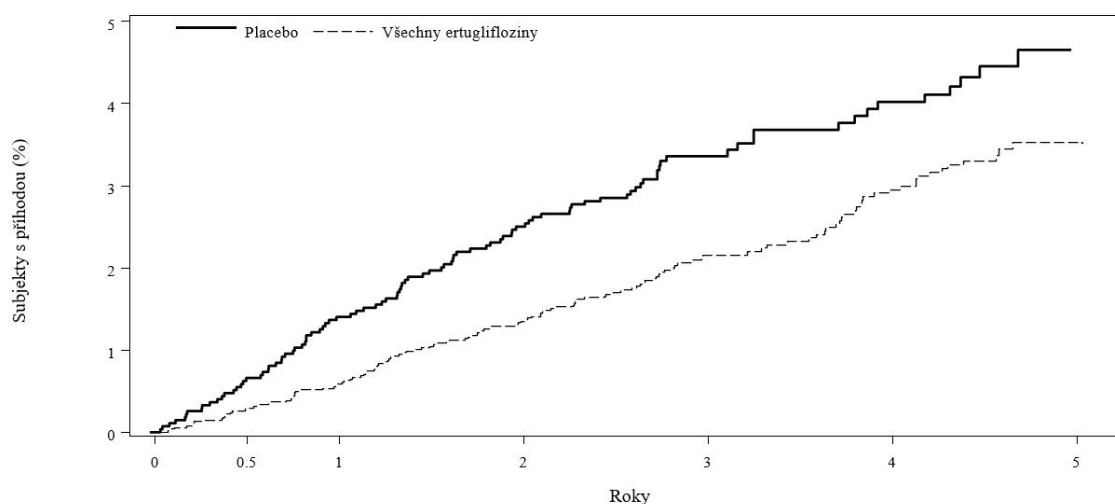
* Soubor všech zařazených pacientů.

† Velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda (MACE) byla hodnocena u subjektů, které užily alespoň jednu dávku hodnoceného léčiva a u subjektů, které hodnocené léčivo vysadily před ukončením studie, byly cenzurovány příhody, které se vyskytly po více než 365 dnech po poslední dávce hodnoceného léčiva. Další cílové parametry hodnocení byly vyhodnoceny u všech randomizovaných subjektů a příhod, k nimž došlo kdykoli po první dávce hodnoceného léčiva do data posledního kontaktu. Pro každý cílový parametr hodnocení byl analyzován celkový počet prvních příhod.

‡ Pro MACE se uvádí 95,6% CI, pro jiné cílové parametry hodnocení se uvádí 95% CI.

#Nebylo hodnoceno na statistickou významnost, protože to nebylo součástí předem specifikované sekvenční testovací procedury.

Obrázek 1: Doba do první hospitalizace pro srdeční selhání



	Subjekty v riziku						
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Všechny ertuglifloziny	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Segluromet u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s diabetem mellitem typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Segluromet

Bylo prokázáno, že přípravek Segluromet je bioekvivalentní se současným podáváním odpovídajících dávek ertugliflozinu a metforminu v tabletách.

Ertugliflozin

Obecný úvod

Farmakokinetika ertugliflozinu je u zdravých subjektů a u pacientů s diabetem typu 2 podobná. Střední hodnoty plazmatické AUC a C_{max} v rovnovážném stavu byly 398 ng·hod/ml a 81 ng/ml při léčbě 5 mg ertugliflozinu jednou denně, a 1 193 ng·hod/ml a 268 ng/ml při léčbě 15 mg ertugliflozinu jednou denně. Při podávání ertugliflozinu jednou denně se rovnovážného stavu dosáhne po 4 až

6 dnech. Ertugliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaných dávkách se v plasmě akumuluje do 10 až 40 %.

Absorpce

Po jedné perorální dávce 5 mg a 15 mg ertugliflozinu nalačno se maximální plazmatické koncentrace (medián T_{max}) ertugliflozinu dosahuje 1 hodinu po podání dávky. Plazmatické C_{max} a AUC ertugliflozinu se po jedné dávce od 0,5 mg do 300 mg a po opakovaných dávkách od 1 mg do 100 mg zvyšují způsobem závislým na dávce. Absolutní perorální biologická dostupnost ertugliflozinu po podání 15mg dávky je přibližně 100 %.

Podání ertugliflozinu s vysoce tučným a vysokokalorickým jídlem v porovnání se stavem nalačno snižuje C_{max} ertugliflozinu o 29 % a prodlužuje T_{max} ertugliflozinu o 1 hodinu, nicméně AUC nemění. Pozorovaný vliv potravy na farmakokinetiku ertugliflozinu se nepovažuje za klinicky relevantní a ertugliflozin lze podávat s jídlem nebo bez jídla. V klinických hodnoceních fáze 3 se ertugliflozin podával bez ohledu na jídlo.

Vliv vysoce tučného jídla na farmakokinetiku ertugliflozinu a metforminu při podávání tablet přípravku Segluromet je srovnatelný s vlivem hlášeným u jednotlivých tablet. Jídlo nemělo žádný významný vliv na AUC_{inf} ertugliflozinu ani metforminu, ale v porovnání se stavem nalačno snižovalo střední hodnoty C_{max} ertugliflozinu o přibližně 41 % a C_{max} metforminu o přibližně 29 %.

Ertugliflozin je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a transportérů ze skupiny proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP)

Distribuce

Střední hodnota distribučního objemu ertugliflozinu v rovnovážném stavu po intravenózní dávce je 86 l. Ertugliflozin je z 93,6 % vázán na plazmatické proteiny, a to nezávisle na plazmatických koncentracích ertugliflozinu. Míra vazby na plazmatické proteiny není u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater významně změněna. Poměr koncentrace ertugliflozinu v krvi a plasmě je 0,66.

Ertugliflozin není substrátem transportérů organických aniontů (OAT1, OAT3), transportérů organických kationtů (OCT1, OCT2) ani polypeptidů transportujících organické anionty (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformace

Primárním mechanismem odstraňování ertugliflozinu je metabolizace. Hlavní metabolickou cestou ertugliflozinu je O-glukuronidace na dva glukuronidy zprostředkovaná UGT1A9 a UGT2B7. Tyto dva glukuronidy jsou v klinicky relevantních koncentracích farmakologicky inaktivní. Metabolizace ertugliflozinu zprostředkovaná CYP (oxidativní) je minimální (12 %).

Eliminace

Střední hodnota systémové plazmatické clearance po intravenózní dávce 100 μ g byla 11 l/hod. Střední hodnota eliminačního poločasu u pacientů s diabetem typu 2 s normální funkcí ledvin byla na základě populační farmakokinetické analýzy odhadnuta na 17 hodin. Po perorálním podání roztoku [14 C]-ertugliflozinu zdravým subjektům bylo přibližně 41 % radioaktivity související s léčivem eliminováno do stolice a 50 % do moči. Pouze 1,5 % podané dávky bylo vyloučeno jako nezměněný ertugliflozin do moči a 34 % jako nezměněný ertugliflozin do stolice, což je pravděpodobně důsledkem vylučování glukuronidových metabolitů do žluči a následné hydrolýzy na mateřskou látku.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

V klinické farmakologické studii fáze 1 u pacientů s diabetem typu 2 a mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (stanoveno pomocí eGFR) byly v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin po podání jedné dávky 15 mg ertugliflozinu střední hodnoty zvýšení AUC ertugliflozinu $\leq 1,7$ násobné. Tato zvýšení AUC ertugliflozinu se nepovažují za klinicky relevantní. Mezi skupinami s různými renálními funkcemi nebyly žádné klinicky významné rozdíly v hodnotách C_{max}

ertugliflozinu. 24hodinová exkrece glukózy močí se se zvyšující se závažností poruchy funkce ledvin snižovala (viz bod 4.4). Vazba ertugliflozinu na plazmatické proteiny nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin ovlivněna.

Porucha funkce jater

Středně závažná porucha funkce jater (podle Child-Pughovy klasifikace) nevedla ke zvýšení expozice ertugliflozinu. AUC ertugliflozinu se v porovnání se subjekty s normální funkcí jater snížila přibližně o 13 % a C_{max} se snížila přibližně o 21 %. Toto snížení expozice ertugliflozinu se nepovažuje za klinicky významné. U pacientů s poruchou funkce jater Child-Pughovy třídy C (závažná) nejsou žádné klinické zkušenosti. Vazba ertugliflozinu na plazmatické proteiny nebyla u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater ovlivněna.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie s ertugliflozinem.

Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví a rasy

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají věk, tělesná hmotnost, pohlaví ani rasa na farmakokinetiku ertugliflozinu žádný klinicky významný vliv.

Lékové interakce

In vitro hodnocení ertugliflozinu

Ertugliflozin a glukuronidy ertugliflozinu v *in vitro* studiích neinhibovaly, ani neinaktivovaly CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 nebo 3A4 a neindukovaly CYP 1A2, 2B6 nebo 3A4.

Ertugliflozin a glukuronidy ertugliflozinu *in vitro* neinhibovaly aktivitu UGT 1A6, 1A9 nebo 2B7. Ertugliflozin byl *in vitro* při vyšších koncentracích, které nejsou klinicky relevantní, slabý inhibitor UGT 1A1 a 1A4. Glukuronidy ertugliflozinu na tyto izoformy neměly žádný vliv. Celkově je nepravděpodobné, že by ertugliflozin měl vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků eliminovaných těmito enzymy.

Ertugliflozin nebo glukuronidy ertugliflozinu *in vitro* ve významné míře neinhibují P-gp, transportéry OCT2, OAT1 nebo OAT3, transportní polypeptidy OATP1B1 a OATP1B3 při klinicky významných koncentracích. Celkově je nepravděpodobné, že by ertugliflozin měl vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty těchto transportérů.

Metformin

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost hydrochloridu metforminu podaného v 500mg tabletě nalačno je přibližně 50-60 %. Studie s jednou perorální dávkou hydrochloridu metforminu v tabletách obsahujících 500 mg až 1 500 mg a 850 mg až 2 550 mg naznačují, že s rostoucími dávkami chybí úměrnost na dávce, což je důsledkem snížené absorpce spíše než změny eliminace. Při obvyklých klinických dávkách a dávkovacích schématech hydrochloridu metforminu v tabletách se dosáhne rovnovážných plazmatických koncentrací metforminu, které jsou obecně <1 µg/ml, za 24 až 48 hodin. Během kontrolovaných klinických hodnocení metforminu nepřesáhly maximální plazmatické hladiny metforminu 5 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo zvyšuje míru absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje, jak je prokázáno přibližně o 40 % nižší střední hodnotou maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) a o 25 % nižší plochou pod křivkou průběhu koncentrací v plasmě v čase (AUC) a 35minutovým prodloužením doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) po podání jedné 850mg tablety metforminu s jídlem v porovnání s podáním tablety o stejné síle nalačno. Klinický význam těchto poklesů není známý.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V/F) metforminu po jednorázových perorálních dávkách hydrochloridu metforminu v tabletách o síle 850 mg byl v průměru 654 ± 358 l. Metformin se v zanedbatelné míře váže na plazmatické proteiny. Metformin se hromadí v erytrocytech.

Biotransformace

Metformin se vylučuje nezměněný do moči. U lidí nebyly zjištěny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance je přibližně 3,5krát vyšší než clearance kreatininu, což ukazuje na to, že hlavní cestou eliminace metforminu je tubulární sekrece. Po perorálním podání se přibližně 90 % absorbovaného léčiva eliminuje renální cestou během prvních 24 hodin, plazmatický eliminační poločas je přibližně 6,2 hodiny.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů se sníženými renálními funkcemi je poločas metforminu v plasmě a krvi prodloužen a renální clearance je snížena poměrně k snížení eGFR (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s nedostatečnou funkcí jater nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s metforminem.

Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví a rasy

Omezené údaje z kontrolovaných farmakokinetických studií metforminu u zdravých starších subjektů naznačují, že celková plazmatická clearance metforminu je ve srovnání se zdravými mladými subjekty snížena, biologický poločas je prodloužený a C_{max} je zvýšená. Z těchto údajů se zdá, že změnu farmakokinetiky metforminu s věkem lze primárně přisoudit změně renálních funkcí.

Farmakokinetické parametry metforminu při analýze podle pohlaví se mezi normálními subjekty a pacienty s diabetem typu 2 významně neliší. Podobně byl v kontrolovaných klinických studiích u pacientů s diabetem typu 2 antihyperglykemický účinek metforminu srovnatelný u mužů a žen.

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetických parametrů metforminu podle rasy.

V kontrolovaných klinických studiích metforminu u pacientů s diabetem typu 2 byl antihyperglykemický účinek u bělochů (n=249), černochů (n=51) a Hispánců (n=24) srovnatelný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity při opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Obecná toxicita

Ertugliflozin

Studie toxicity po opakovaném perorálním podávání byly prováděny po dobu až 13 týdnů u myší, až 26 týdnů u potkanů a až 39 týdnů u psů. Znamky toxicity, které byly považovány za nežádoucí, byly obecně pozorovány při expozicích vyšších než nebo rovných 77násobku lidské nenavázané expozice (AUC) při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den. Většina toxicit byla konzistentní s farmakologií související se ztrátou glukózy močí a zahrnovala snížení tělesné hmotnosti a tělesného tuku, zvýšení příjmu potravy, průjem, dehydrataci, snížení sérové glukózy a zvýšení jiných sérových parametrů odrážející zvýšenou metabolizaci proteinů, glukoneogenezi a nerovnováhu elektrolytů, a močové změny, jako je polyurie, glukosurie a kalcieurie. Mikroskopické změny související s glukosurií a/nebo kalcieurií pozorované pouze u hlodavců zahrnovaly dilataci renálních tubulů, hypertrofii zona glomerulosa v nadledvinkách (potkani) a zesílení trabekulární kosti (potkani). U psů nebyla zjištěna žádná nežádoucí toxicita, kromě zvracení, při dávkách dosahujících 379násobku lidské nenavázané expozice (AUC) při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den.

Karcinogeneze

Ertugliflozin

Ve 2 roky trvající studii karcinogenity na myších byl ertugliflozin podáván perorální sondou v dávkách 5, 15 a 40 mg/kg/den. Při dávkách až 40 mg/kg/den (přibližně 41násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle AUC) nebyla učiněna žádná s ertugliflozinem související neoplastická zjištění. Ve 2 roky trvající studii karcinogenity na potkanech byl ertugliflozin podáván perorální sondou v dávkách 1,5, 5 a 15 mg/kg/den. S ertugliflozinem související neoplastická zjištění zahrnovala zvýšenou incidenci benigního feochromocytomu dřeně nadledvin u potkaních samců při dávkách 15 mg/kg/den. Toto zjištění bylo přisouzeno malabsorpci sacharidů vedoucí k narušení homeostázy vápníku a nepovažovalo se za relevantní ohledně rizik pro lidi. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) pro neoplázie byla 5 mg/kg/den (přibližně 16násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den).

Metformin

Dlouhodobé studie karcinogenity byly provedeny u potkanů (trvání 104 týdnů) a myší (trvání 91 týdnů) v dávkách až do a včetně 900 mg/kg/den, respektive 1 500 mg/kg/den. Obě tyto dávky jsou přibližně čtyřnásobkem maximální doporučené denní dávky u lidí 2 000 mg podle porovnání plochy povrchu těla. U samců ani u samic myší nebyly zjištěny žádné důkazy karcinogenity metforminu. Podobně nebyl u samců potkanů pozorován žádný tumorigenní potenciál. Nicméně u samic potkanů, kterým byla podávána dávka 900 mg/kg/den, byla zvýšená incidence benigních stromálních děložních polypů.

Mutogeneze

Ertugliflozin

Ertugliflozin nebyl mutagenní ani klastogenní s metabolickou aktivací ani bez ní ve stanovení mikrobiální reverzní mutace, *in vitro* cytogenetickém stanovení (lidské lymfocyty) ani v *in vivo* stanovení na potkaních mikronukleích.

Metformin

V následujících *in vitro* testech nebyl zjištěn žádný důkaz mutagenního potenciálu metforminu: Amesův test (*S. typhimurium*), test genové mutace (buňky myšího lymfomu) nebo chromosomální aberační test (lidské lymfocyty). Výsledky *in vivo* testu myších mikronukleí byly rovněž negativní.

Reprodukční toxikologie

Ertugliflozin

Ve studii fertility a embryonálního vývoje na potkanech se samcům a samicím potkanů podával ertugliflozin v dávkách 5, 25 a 250 mg/kg/den. Při dávkách 250 mg/kg/den (přibližně 386násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle porovnání AUC) nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu. Ertugliflozin neovlivňoval nepříznivě vývoj u potkanů a králíků při mateřských expozicích, které byly 239-, respektive 1 069násobkem lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle AUC. U potkanů byla při dávce toxické pro matku (250 mg/kg/den) pozorována nižší životaschopnost plodů a vyšší incidence viscerálních malformací při mateřské expozici, která byla 510násobkem maximální klinické dávky 15 mg/den.

V pre- a postnatální vývojové studii byl u potkanů, jimž se podával ertugliflozin od 6. dne březosti do 21. dne laktace v dávkách ≥ 100 mg/kg/den (odhadem 239násobek při lidské expozici při maximální klinické dávce 15 mg/den podle AUC), pozorován snížený postnatální růst a vývoj. Pohlavní zrání bylo u obou pohlaví při dávkách 250 mg/kg/den (odhadem 620násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle AUC) opožděno.

Pokud se ertugliflozin podával juvenilním potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, což je období vývoje ledvin odpovídající pozdnímu druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí, při expozici představující 13násobek maximální klinické dávky 15 mg/den podle AUC, zvyšoval hmotnost ledvin,

dilataci ledvinné pánvičky a tubulů a mineralizaci renálních tubulů. Při expozici představující 817násobek maximální klinické dávky 15 mg/den podle AUC byl pozorován vliv na kosti (kratší femur, zvětšená trabekulární kost ve femuru) a vliv spočívající v opožděné pubertě. Tyto účinky na ledviny a kosti nebyly po 1měsíčním zotavování plně zvráceny.

Metformin

Fertilita samců a samic potkanů nebyla metforminem ovlivněna, když se podával v dávkách až 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky u lidí podle srovnání na základě povrchu těla. Při podávání potkanům a králíkům v dávkách až 600 mg/kg/den metformin neovlivňoval nepříznivě vývoj potomstva. To představuje expozici okolo 2-, respektive 6násobku expozice při maximální doporučené dávce u lidí 2 000 mg podle porovnání povrchu těla potkanů a králíků. Stanovení fetálních koncentrací prokázalo částečnou placentární bariéru pro metformin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Povidon (K29-32) (E1201)
Mikrokrystalická celulóza (E460)
Krospovidon (E1202)
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Magnesium-stearát (E470b)

Potah tablety

Segluromet 2,5 mg/850 mg a Segluromet 7,5 mg/850 mg potahované tablety

Hypromelóza (E464)
Hyprolóza (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg a Segluromet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Hypromelóza (E464)
Hyprolóza (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk (E903)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z Al/PVC/PA/Al.

Balení po 14, 28, 56, 60, 168 a 180 potahovaných tabletách v neperforovaných blistrech a vícenásobné balení (multi-pack) obsahující 196 (4 balení po 49) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech. Balení po 30 x 1 potahované tabletě v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Segluromet 2,5 mg/850 mg potahované tablety

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

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PŘÍPRAVKU SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluromet 2,5 mg/850 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
Vícenásobné balení (multi-pack): 196 (4 balení po 49) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/001 (14 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/002 (28 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/003 (30 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/18/1265/004 (56 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/005 (60 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/006 (168 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/007 (180 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/029 (196 (4 x 49) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA BEZ BLUEBOXU – VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ (MULTI-PACK) –
SEGLUOMET 2,5 mg/850 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 2,5 mg/850 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum)
a metformini hydrochloridum 850 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

49 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení (multi-pack), samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/029

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PŘÍPRAVKU SEGLUOMET 2,5 mg/850 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 2,5 mg/850 mg tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PŘÍPRAVKU SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
Vícenásobné balení (multi-pack): 196 (4 balení po 49) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/008 (14 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/009 (28 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/010 (30 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/18/1265/011 (56 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/012 (60 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/013 (168 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/014 (180 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/030 (196 (4 x 49) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

segluomet 2,5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA BEZ BLUEBOXU – VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ (MULTI-PACK) –
SEGLUOMET 2,5 mg/1 000 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picidolicum)
a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

49 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení (multi-pack), samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/030

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

segluomet 2,5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR FOR SEGLUOMET 2,5 mg/1 000 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 2,5 mg/1 000 mg tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PŘÍPRAVKU SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluromet 7,5 mg/850 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
Vícenásobné balení (multi-pack): 196 (4 balení po 49) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/015 (14 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/016 (28 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/017 (30 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/18/1265/018 (56 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/019 (60 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/020 (168 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/021 (180 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/031 (196 (4 x 49) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA BEZ BLUEBOXU – VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ (MULTI-PACK) –
SEGLUOMET 7,5 mg/850 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 7,5 mg/850 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picidolicum)
a metformini hydrochloridum 850 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

49 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení (multi-pack), samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/031

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PŘÍPRAVKU SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluromet 7,5 mg/850 mg tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PŘÍPRAVKU SEGLUOMET 7,5 mg/1 000 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
Vícenásobné balení (multi-pack): 196 (4 balení po 49) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/022 (14 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/023 (28 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/024 (30 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/18/1265/025 (56 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/026 (60 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/027 (168 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/028 (180 potahovaných tablet)
EU/1/18/1265/032 (196 (4 x 49) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

segluomet 7,5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA BEZ BLUEBOXU – VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ (MULTI-PACK) –
SEGLUOMET 7,5 mg/1 000 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum)
a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

49 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení (multi-pack), samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1265/032

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

segluomet 7,5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PŘÍPRAVKU SEGLUOMET 7,5 mg/1 000 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Segluomet 7,5 mg/1 000 mg tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Segluromet 2,5 mg/850 mg potahované tablety
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety
Segluromet 7,5 mg/850 mg potahované tablety
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Segluromet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Segluromet užívat
3. Jak se přípravek Segluromet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Segluromet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Segluromet a k čemu se používá

Co je přípravek Segluromet

Přípravek Segluromet obsahuje dvě léčivé látky, ertugliflozin a metformin.

- Ertugliflozin patří do skupiny léků, které se nazývají inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2).
- Metformin patří do skupiny léků nazývaných biguanidy.

K čemu se přípravek Segluromet používá

- Segluromet snižuje hladinu cukru v krvi u dospělých pacientů (ve věku 18 let a starších) s cukrovkou typu 2. Rovněž může pomoci při prevenci srdečního selhání.
- Segluromet lze užívat místo užívání ertugliflozinu a metforminu v samostatných tabletách.
- Segluromet lze užívat samotný nebo s některými dalšími léky, které snižují krevní cukr.
- Během užívání přípravku Segluromet musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

Jak přípravek Segluromet funguje

- Ertugliflozin působí tím, že v ledvinách blokuje protein SGLT2. To vede k tomu, že se krevní cukr odstraňuje v moči.
- Metformin brání tvorbě cukru (glukózy) v játrech.

Co je cukrovka typu 2?

Cukrovka typu 2 je onemocnění, při kterém tělo nevytváří dostatek inzulínu nebo inzulín, který tělo vytváří, nefunguje tak, jak by měl. Tělo může rovněž vytvářet příliš velké množství cukru. Pokud

k tomu dojde, cukr (glukóza) se hromadí v krvi. To může vést k závažným zdravotním problémům, jako je srdeční onemocnění, onemocnění ledvin, slepota a slabý krevní oběh.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Segluomet užívat

Neužívejte přípravek Segluomet

- jestliže jste alergický(á) na ertugliflozin nebo metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte závažně omezené funkce ledvin nebo pokud potřebujete dialýzu.
- pokud máte nevládnutou cukrovku například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ dále) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, při kterém se v krvi hromadí látky nazývané „ketonové látky“ a který může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest břicha (žaludku), rychlý a hluboký dech, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- pokud máte těžkou infekci nebo jste dehydratovaný(á).
- pokud jste v nedávné době měl(a) infarkt myokardu nebo máte závažné oběhové problémy, jako je „šok“, nebo problémy s dýcháním.
- pokud máte problémy s játry.
- pokud nadměrně pijete alkohol (buď pravidelně, nebo občas).

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek Segluomet neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek Segluomet užívat, se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Segluomet se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte problémy s ledvinami.
- máte nebo jste měl(a) kvasinkové infekce pochvy nebo penisu.
- máte cukrovku typu 1. Přípravek Segluomet se nemá používat k léčbě tohoto onemocnění.
- užíváte další léky na cukrovku; s jistými léky je pravděpodobnější, že budete mít nízkou hladinu cukru v krvi.
- můžete být ohrožen(a) dehydratací (například pokud užíváte léky, které zvyšují produkci moči (diuretika), snižují krevní tlak, nebo pokud je Vám více než 65 let). Zeptejte se, jak dehydrataci zabránit.
- rychle ubýváte na váze, je Vám nevolno nebo zvracíte, trpíte bolestmi břicha (žaludku), nadměrnou žízní, máte zrychlený a hluboký dech, jste zmatený(á), trpíte neobvyklou ospalostí nebo únavou, máte nasládlý dech, nasládlou nebo kovovou chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu, ihned se obraťte na svého lékaře nebo nejbližší nemocnici. Tyto příznaky mohou být známkami „diabetické ketoacidózy“ – což je problém, který Vás může postihnout při cukrovce v důsledku zvýšených hladin „ketonových látek“ v moči nebo krvi, které se zjistí v testech. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy může být zvýšeno při dlouhodobém hladovění, nadměrném požívání alkoholu, dehydrataci, náhlém snížení dávky inzulínu nebo při vyšší potřebě inzulínu v důsledku velkého chirurgického zákroku nebo závažné nemoci.

Je důležité pravidelně kontrolovat své nohy a dodržovat všechny další pokyny týkající se péče o nohy, které Vám Váš zdravotník dal.

Pokud se u Vás rozvine kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem provázených horečkou nebo celkovým pocitem nemoci, okamžitě to sdělte svému lékaři. Tyto příznaky by mohly být známkami vzácné, ale závažné nebo dokonce život ohrožující infekce zvané nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna, při které dochází k rozpadu podkožní tkáně. Fournierovu gangrénu je třeba okamžitě léčit.

Pokud se tento lék používá v kombinaci s inzulinem nebo léky, které zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky břišní, může se objevit nízká hladina krevního cukru (hypoglykémie). Váš lékař může dávku inzulínu nebo jiného léku snížit.

Máte-li nějaké další otázky ohledně používání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Riziko laktátové acidózy

Přípravek Segluomet může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zejména pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nezvládnuté cukrovce, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace dále), onemocněních jater a všech zdravotních stavech, při kterých má část těla sníženou dodávku kyslíku (jako je akutní závažné onemocnění srdce). Pokud se Váš něco z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Přestaňte přípravek Segluomet na kratší dobu užívat, pokud trpíte stavem, který by mohl být spojen s dehydratací (významnou ztrátou tělních tekutin), jako je silné zvracení, průjem, horečka, vystavení horku nebo pokud pijete méně tekutin než obvykle. Poradte se se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Přestaňte užívat přípravek Segluomet a ihned kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud se u Vás objeví některý z příznaků laktátové acidózy, protože tento stav by mohl vést ke kómatu.

Příznaky laktátové acidózy zahrnují:

- zvracení
- bolest žaludku (bolest břicha)
- svalové křeče
- celkový pocit nevolnosti se silnou únavou
- dýchací obtíže
- snížení tělesné teploty a zpomalený tep

Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který se musí léčit v nemocnici.

Pokud potřebujete velký chirurgický zákrok, musíte během zákroku a nějakou dobu po něm přípravek Segluomet přestat užívat. Váš lékař rozhodne, kdy musíte přerušit léčbu přípravkem Segluomet a kdy ji můžete obnovit.

Během léčby přípravkem Segluomet bude Váš lékař kontrolovat funkci ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste starší osoba a/nebo pokud se Vám zhoršují funkce ledvin.

Glukóza v moči

V důsledku způsobu, kterým přípravek Segluomet funguje, bude během užívání tohoto přípravku test moči pozitivní na přítomnost cukru (glukózy).

Děti a dospívající

Děti a dospívající mladší 18 let tento lék nemají užívat. Není známo, zda je tento lék bezpečný a účinný, pokud se používá u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Segluomet

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Můžete potřebovat častější testy krevní glukózy a testy funkce ledvin nebo Váš lékař může chtít upravit dávku přípravku Segluomet. Svého lékaře zejména informujte:

- pokud užíváte léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika).
- pokud užíváte další léky, které snižují cukr v krvi, jako je inzulín, nebo léky, které zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky břišní.

- pokud užíváte léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celekoxib).
- pokud užíváte jisté léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II).

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), sdělte to svému lékaři.

Pokud máte do krevního oběhu dostat injekci kontrastní látky, která obsahuje jód, například při rentgenovém vyšetření nebo skenu, musíte přestat přípravek Segluomet užívat před injekcí nebo v době injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte přerušit léčbu přípravkem Segluomet a kdy ji můžete obnovit.

Přípravek Segluomet s alkoholem

Během užívání přípravku Segluomet se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda přípravek Segluomet může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, poraďte se se svým lékařem o nejlepším způsobu zvládnání krevního cukru v těhotenství. Pokud jste těhotná, přípravek Segluomet neužívejte.

Není známo, zda přípravek Segluomet prostupuje do mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit Vaše dítě, pokud užíváte přípravek Segluomet. Pokud kojíte, přípravek Segluomet neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje žádný nebo má jen zanedbatelný vliv. Užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s inzulinem nebo léky, které zvyšují uvolňování inzulinu ze slinivky břišní, může vyvolat přílišný pokles krevního cukru (hypoglykémii), což může vyvolat příznaky jako je třes, pocení a změny vidění a může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud máte při užívání přípravku Segluomet pocit točení hlavy, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Segluomet obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Segluomet užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

- Doporučená dávka přípravku Segluomet je jedna tableta dvakrát denně.
- Dávka přípravku Segluomet, kterou budete užívat, bude záviset na Vašem stavu a množství ertugliflozinu a metforminu potřebném ke zvládnání hladiny krevního cukru.
- Lékař Vám předepíše správnou dávku. Pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn, svou dávku neměňte.

Jak se tento přípravek užívá

- Tabletu spolkněte; pokud máte potíže s polykáním, tabletu můžete rozlomit nebo rozdrtit.
- Užívejte jednu tabletu dvakrát denně. Snažte se ji užívat ve stejnou dobu každý den; to Vám usnadní na užívání tablet nezapomenout.
- Nejvhodnější je užívat tabletu s jídlem. Tím se sníží pravděpodobnost podráždění žaludku.

- Během užívání přípravku Segluromet musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Segluromet, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš velké množství přípravku Segluromet, ihned to sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Segluromet užít

Pokud na dávku zapomenete, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud však již téměř nastal čas k užití další dávky, zapomenutou dávku vynechejte a vraťte se k pravidelnému schématu.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky v jeden okamžik), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Segluromet

Nepřestávejte užívat tento lék bez porady se svým lékařem. Pokud přestanete tento lék užívat, mohla by se Vám zvýšit hladina cukru v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví některý z následujících závažných nežádoucích účinků, ihned se obraťte na lékaře nebo nejbližší nemocnici:

Laktátová acidóza (velmi vzácné, může postihnout až 1 z 10 000 lidí)

Přípravek Segluromet může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte přestat užívat přípravek Segluromet a ihned se musíte obrátit na lékaře nebo nejbližší nemocnici, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

Diabetická ketoacidóza (vzácné, může postihnout až 1 z 1 000 lidí)

Toto jsou známky diabetické ketoacidózy (viz také bod „Upozornění a opatření“):

- zvýšené hladiny „ketonových látek“ v moči nebo krvi
- rychlý úbytek na váze
- pocit nevolnosti nebo zvracení
- bolest břicha (žaludku)
- nadměrná žízeň
- rychlý a hluboký dech
- zmatenost
- neobvyklá ospalost nebo únava
- nasládlý dech, nasládlá nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu

K tomu může dojít bez ohledu na hladinu cukru v krvi. Váš lékař může rozhodnout, že léčbu přípravkem Segluromet dočasně nebo úplně vysadí.

Nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna (není známo, z dostupných údajů nelze určit)

Závažná infekce měkkých tkání genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem (příznaky jsou popsány v části „Upozornění a opatření“).

Pokud zaznamenáte některý z nežádoucích účinků uvedených výše, ihned se obraťte na lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, co nejdříve se obraťte na svého lékaře:

Infekce močových cest (velmi časté, mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

Známkami infekce močových cest jsou:

- pocity pálení při močení
- zakalená moč
- bolesti v pánvi nebo uprostřed zad (při infekci ledvin)

I když se nevyskytují běžně, pokud máte horečku nebo krev v moči, ihned to sdělte svému lékaři.

Dehydratace (přílišná ztráta vody z těla; časté, může postihnout až 1 z 10 lidí)

Příznaky dehydratace zahrnují:

- sucho v ústech
- pocit závratí, točení hlavy nebo slabosti, zvláště při napřimení
- mdloby

Dehydratace může být pravděpodobnější, pokud:

- máte problémy s ledvinami
- užíváte léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika) nebo snižují krevní tlak
- je Vám 65 let a více

Nízký krevní cukr (hypoglykémie; časté)

Váš lékař Vám řekne, jak nízký krevní cukr léčit a co dělat, pokud Vás postihne některý z příznaků nebo známek uvedených dále. Lékař Vám může snížit dávku inzulínu nebo jiného léku na cukrovku.

Známky a příznaky nízkého krevního cukru mohou zahrnovat:

- bolest hlavy
- ospalost
- podrážděnost
- hlad
- závrať
- zmatenost
- pocení
- pocit nervozity
- slabost
- rychlý tep srdce

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, co nejdříve se obraťte na svého lékaře.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté

- vaginální (poševní) kvasinkové infekce (moučnivka)
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- průjem
- bolest břicha (žaludku)
- ztráta chuti k jídlu

Časté

- kvasinkové infekce penisu
- změny močení, včetně častějšího naléhavého nucení na močení, močení větších množství nebo v noci
- žízeň

- vaginální (poševní) svědění
- změna vnímání chutí
- krevní testy mohou vykazovat změny množství močoviny v krvi
- krevní testy mohou vykazovat změny množství celkového a špatného cholesterolu (nazývaného LDL - typ tuku v krvi)
- krevní testy mohou ukázat změny v množství červených krvinek v krvi (hemoglobinu)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- krevní testy mohou vykazovat změny týkající se funkce ledvin (jako je „kreatinin“)

Velmi vzácné

- snížení hladin vitamínu B₁₂. To může vyvolat anémii (nízké hladiny červených krvinek).
- poruchy testů jaterních funkcí
- hepatitida (problém s játry)
- kopřivka
- zarudnutí kůže
- svědění

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Segluomet uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a papírové krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je balení poškozeno nebo vykazuje známky porušení celistvosti.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Segluomet obsahuje

- Léčivými látkami jsou ertugliflozinum a metforminum.
 - Jedna potahovaná tableta přípravku Segluomet 2,5 mg/850 mg obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum) a metformini hydrochloridum 850 mg.
 - Jedna potahovaná tableta přípravku Segluomet 2,5 mg/1 000 mg obsahuje ertugliflozinum 2,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum) a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

- Jedna potahovaná tableta přípravku Segluomet 7,5 mg/850 mg obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum) a metformini hydrochloridum 850 mg.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Segluomet 7,5 mg/1 000 mg obsahuje ertugliflozinum 7,5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum) a metformini hydrochloridum 1 000 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
 - Jádru tablety: povidon (K29-32) (E1201), mikrokrytalická celulóza (E460), krosopovidon (E1202), natrium-lauryl-sulfát (E487), magnesium-stearát (E470b).
- Potah tablety:
 - Segluomet 2,5 mg/850 mg tablety a Segluomet 7,5 mg/850 mg tablety: hypromelóza (E464), hyprolóza (E463), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903).
 - Segluomet 2,5 mg/1 000 mg tablety a Segluomet 7,5 mg/1 000 mg tablety: hypromelóza (E464), hyprolóza (E463), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903).

Jak přípravek Segluomet vypadá a co obsahuje toto balení

- Segluomet 2,5 mg/850 mg potahované tablety (tablety) jsou béžové, 18 x 10 mm, oválné, potahované tablety s vyraženým „2.5/850“ na jedné straně a hladké na druhé straně.
- Segluomet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety (tablety) jsou růžové, 19,1 x 10,6 mm, oválné, potahované tablety s vyraženým „2.5/1000“ na jedné straně a hladké na druhé straně.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg potahované tablety (tablety) jsou tmavě hnědé, 18 x 10 mm, oválné, potahované tablety s vyraženým „7.5/850“ na jedné straně a hladké na druhé straně.
- Segluomet 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety (tablety) jsou červené, 19,1 x 10,6 mm, oválné, potahované tablety s vyraženým „7.5/1000“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Segluomet je k dispozici v blistrech z Al/PVC/PA/Al. Velikosti balení jsou 14, 28, 56, 60, 168 a 180 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech, vícenásobné balení (multi-pack) obsahující 196 (4 balení po 49) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech a 30 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.