

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

### Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

### Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

### Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beigen värisiä, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 18 x 10 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”2.5/850” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

### Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 19,1 x 10,6 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”2.5/1000” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummanruskeita, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 18 x 10 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”7.5/850” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

### Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 19,1 x 10,6 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”7.5/1000” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Segluromet on tarkoitettu 18 vuotta täyttäneille aikuisille tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan ohella parantamaan glukoositasapainoa:

- potilaille, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään
- potilaille, jotka saavat metformiinia suurimmalla siedetyllä annoksella yhdistettynä muihin diabeteslääkkeisiin
- potilaille, jotka saavat jo ertugliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa (erillisinä tabletteina).

(Tutkimustuloksia yhdistelmähoidoista ja vaikutuksista glukoositasapainoon on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.)

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositteltu annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa. Annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan nykyisen hoidon, hoitotehon ja siedettävyyden perusteella, käyttäen suositeltua vuorokausiannosta 5 mg tai 15 mg ertugliflotsiinia, ylittämättä kuitenkaan suositeltua metformiinin enimmäisannosta.

Jos potilaalla on nestevajaus, se tulisi korjata ennen kuin Segluromet-hoito aloitetaan (ks. kohta 4.4).

Jos annos unohtuu, se on otettava heti muistettaessa. Samalla kertaa ei saa ottaa kahta Segluromet-annosta.

#### Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] $\geq$ 90 ml/min)

*Potilaat, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinilla tai metformiinin ja muiden glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden (insuliini mukaan lukien) yhdistelmällä*

Segluromet-valmisteen aloitusannokseksi suositellaan annosta, josta potilas saa 2,5 mg ertugliflotsiinia kahdesti vuorokaudessa (vuorokausiannos 5 mg) ja saman annoksen metformiinia, jota hän parhaillaan käyttää. Jos ertugliflotsiinin 5 mg:n vuorokausiannos on hyvin siedetty, vuorokausiannos voidaan nostaa 15 mg:aan, ellei glukoositasapaino ole riittävän hyvä.

*Potilaat, jotka siirtyvät erillisistä ertugliflotsiini- ja metformiinitableteista yhdistelmävalmisteeseen*  
Siirryttäessä erillisistä ertugliflotsiini- (5 mg tai 15 mg vuorokaudessa) ja metformiinitableteista Segluromet-valmisteeseen potilaan tulisi saada samaa ertugliflotsiinin ja metformiinin vuorokausiannosta, jota hän parhaillaan käyttää tai lähintä terapeuttisesti sopivaa metformiiniannosta.

Kun Segluromet-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin tai jonkin insuliinineritystä lisäävän valmisteen kanssa, insuliinin tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemian välttämiseksi (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Tämän lääkkeen aloittamista ei suositella, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on alle 60 ml/min (ks. kohta 4.4).

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Segluromet-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

<b>GFR, ml/min</b>	<b>Metformiini</b>	<b>Ertugliflotsiini</b>
60-89	<i>Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.</i>	<i>Enimmäisvuorokausiannos on 15 mg.</i>
45-59	<i>Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.</i>	<i>Hoidon aloittamista ei suositella, jos glomerulusten suodatusnopeus on alle 60 ml/min (ks. kohta 4.4).  Hoito on lopetettava, jos GFR on jatkuvasti alle 45 ml/min.</i>
30-44	<i>Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.</i>	<i>Ei suositella.</i>
< 30	<i>Metformiini on vasta-aiheinen.</i>	<i>Ei suositella.</i>

#### *Maksan vajaatoiminta*

Segluromet on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Munuaisten toiminnan heikkeneminen on yleisempää iäkkäillä potilailla. Segluromet-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta ikääntyvien potilaiden hoidossa, koska ertugliflotsiinin käytön aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä munuaisten toiminnan häiriöitä, ja metformiinin tiedetään erittyvän merkittävässä määrin munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin välttämiseksi, erityisesti iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.4). Munuaisten toiminta ja nestevajauksen riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Segluromet-valmisteesta on vain vähän kokemuksia ≥ 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

#### *Pediatriset potilaat*

Segluromet-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Segluromet otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa aterian yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien maha-suolikanavan haittavaikutusten vähentämiseksi. Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, tabletin voi rikkoa tai murskata, sillä tabletit ovat nopeavaikutteisia.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettisen kooman esivaihe (prekooma)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min), loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) tai dialyysihoitoa saavat potilaat (ks. kohta 4.4),
- jokin akuutti tila, joka voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, kuten:
  - kuivuminen
  - vaikea infektio
  - sokki
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
  - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
  - hiljattain sairastettu sydäninfarkti
  - sokki
- maksan vajaatoiminta
- akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yleistä

Segluromet-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

#### Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea oksentelu tai ripuli, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on taudettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

#### Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Segluromet-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### Munuaistoiminta

Ertugliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta heikentää sen tehoa, eikä se todennäköisesti tehoa lainkaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Segluromet-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan GFR-arvo on alle 60 ml/min. Segluromet-hoito on lopetettava, jos GFR on jatkuvasti alle 45 ml/min, koska sen teho on tällöin heikentynyt.

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Munuaistoimintaa suositellaan arvioitavaksi tiheämmin, jos potilaan GFR-arvo on alle 60 ml/min. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila (ks. kohta 4.3).

### Leikkaushoito

Segluromet-hoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

### Hypotensio/nestevajaus

Ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä voi johtaa suonensisäisen nestemäärän pienemiseen. Siksi potilailla voi esiintyä oireista hypotensiota Segluromet-hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8) varsinkin, jos munuaisten toiminta on heikentynyt (eGFR alle 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl alle 60 ml/min) tai jos potilas on iäkäs (≥ 65-vuotias) tai käyttää diureetteja tai jos potilaalla on verenpainelääkitys ja aiemmin todettu hypotensio. Nestetasapaino on tarkistettava ja korjattava tarvittaessa ennen Segluromet-hoidon aloittamista. Nestevajauksen oireita ja merkkejä on seurattava hoidon aloittamisen jälkeen.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia ja suurentaa seerumin kreatiiniipitoisuutta ja pienentää eGFR-arvoa. Seerumin kreatiiniipitoisuuden nousu ja eGFR-arvon lasku olivat suurempia potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Jos ertugliflotsiinia saavalla potilaalla on jokin sairaus, joka saattaa aiheuttaa nestehukkaa (esim. ruoansulatuskanavan sairaus), suositellaan seuraamaan tarkoin potilaan nestetasapainoa (esim. fyysikaalinen tutkimus, verenpaineen mittaukset, laboratoriotutkimukset, myös hematokriittiarvo) ja elektrolyyttiarvoja. Segluromet-hoidon keskeyttämistä on harkittava, kunnes nestehukka on korjattu.

### Diabeettinen ketoasidoosi

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjien kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin diabeettista ketoasidoosia, myös hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita tapauksia, ja näitä tapauksia on raportoitu myös ertugliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa. Monissa tapauksissa ilmenemismuoto oli epätyypillinen, sillä veren glukoosipitoisuus oli vain kohtalaisesti kohonnut, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettisen ketoasidoosin esiintyminen todennäköisempää suurempia ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä.

Diabeettisen ketoasidoosin riski on otettava huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janon tunnetta, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Ketoasidoosin mahdollisuus on selvitettävä heti, jos näitä oireita ilmaantuu, veren glukoositasosta riippumatta.

Jos diabeettinen ketoasidoosi diagnosoidaan tai sitä epäillään, Segluromet-hoito on lopetettava heti.

Hoito on keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Segluromet-hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa.

Mahdolliset ketoasidoosille altistavat tekijät potilaan anamneesissa on otettava huomioon ennen Segluromet-hoidon aloittamista.

Diabeettisen ketoasidoosin riski saattaa olla suurentunut esimerkiksi, jos beetasolujen toimintareservi on pieni (esim. jos potilaalla on tyypin 2 diabetes ja pieni C-peptidipitoisuus tai aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA) tai aikaisemmin sairastettu haimatulehdus), jos potilaalla on ravinnonsaantia rajoittava sairaus tai vaikea nestehukka, jos potilaan insuliiniannoksia on pienennetty tai jos potilaan insuliinintarve on suurentunut akuutin sairauden, kirurgisen toimenpiteen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjien käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä.

SGLT2:n estäjien uudelleenaloittamista ei suositella, jos potilaalla on aikaisemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjien käytön aikana, paitsi jos potilaalla on todettu jokin muu ilmeinen altistava tekijä, joka on jo korjautunut.

Segluromet-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, eikä valmistetta saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia esiintyy yleisesti tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet SGLT2:n estäjiä.

#### Alaraaja-amputaatiot

Käynnissä olevassa kliinisessä tutkimuksessa ertugliflotsiinia on annettu aiemman lääkehoidon lisäksi tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille, joilla on aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti. Ertugliflotsiinia saaneilla potilailla on tutkimuksessa havaittu alaraaja-amputaatioiden (ensisijaisesti isovarpaan amputaatioiden) määrän suurentuneen noin 1,2–1,6-kertaiseksi. Toisen SGLT2:n estäjän kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on myös havaittu alaraaja-amputaatioiden (ensimmäisessä sijassa isovarpaan amputaatioiden) lisääntymistä. Koska taustalla olevaa mekanismia ei tunneta, amputaation riskitekijät eivät ole tiedossa yleisiä riskitekijöitä lukuun ottamatta.

Ennen kuin hoito ertugliflotsiinilla ja metformiinilla yhdistelmällä aloitetaan, on pohdittava potilaan sairaushistoriassa olevia tekijöitä, jotka saattavat suurentaa amputaation riskiä. Varotoimina on kiinnitettävä huomiota huolelliseen seurantaan potilailla, joilla amputaatoriski on suuri, ja annettava ohjausta korostaen rutiininomaisen ennaltaehkäisevän jalkojenhoidon ja hyvän nestetasapainon ylläpitämisen tärkeyttä. Ertugliflotsiinilla ja metformiinin yhdistelmähoidon lopettamista voidaan myös harkita, jos potilaalla ilmenee mahdollisesti amputaatiota edeltävä tapahtuma, kuten alaraajan ihon haavauma, infektio, osteomyeliitti tai kuolio.

#### Hypoglykemia yhteiskäytössä insuliinin ja insuliinineritystä lisäävien lääkkeiden kanssa

Ertugliflotsiini saattaa lisätä hypoglykemian riskiä, jos sitä käytetään yhdessä tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien insuliinin ja/tai insuliinineritystä lisäävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.8). Siksi insuliinin tai insuliinineritystä lisäävien lääkkeiden annosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemian välttämiseksi, jos niitä käytetään yhdessä Segluromet-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Sukupuolielinten sieni-infektiot

Ertugliflotsiini lisää sukupuolielinten sieni-infektioiden riskiä. SGLT2:n estäjillä tehdyissä tutkimuksissa aikaisemmin sukupuolielinten sieni-infektioita sairastaneet potilaat ja ympärileikkaamattomat miehet olivat alttiimpia sukupuolielinten sieni-infektioiden kehittymiselle (ks. kohta 4.8). Potilaiden tilaa on seurattava ja sieni-infektiot hoidettava asianmukaisesti.

#### Virtsatieinfektiot

Glukoosin erittyminen virtsaan voi lisätä virtsatieinfektioiden riskiä. Virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus ertugliflotsiinia 5 mg:n (4,0 %) ja 15 mg:n annoksina (4,1 %) saaneissa ryhmissä ei poikennut huomattavasti lumeryhmästä (3,9 %). Suurin osa tapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia, eikä yhtään vakavaa tapausta raportoitu. Ertugliflotsiinihoidon keskeyttämistä on harkittava pyelonefriittiä tai urosepsistä hoidettaessa.

### Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu välilihan nekrotisoivaa faskiittia (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta genitaal- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. On huomioitava, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Segluromet-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava pikaisesti.

### Iäkkäät potilaat

Nestevajauksen riski voi olla suurempi iäkkäillä potilailla. Ertugliflotsiinia saaneilla 65 vuotta täyttäneillä potilailla esiintyi enemmän nestevajaukseen liittyviä haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Metformiiniin liittyvän maitohapposidoosin riski kasvaa iän myötä, koska maksan, munuaisten ja sydämen vajaatoiminta on iäkkäillä potilailla yleisempää kuin nuoremmilla. Segluromet-valmisteen teho on todennäköisesti heikentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on arvioitava tiheämmin.

### Sydämen vajaatoiminta

NYHA (New York Heart Association) -luokan I–II sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemuksia eikä NYHA-luokan III–IV potilaiden hoidosta ole kokemuksia ertugliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa.

### Virtsan laboratoriotutkimukset

Ertugliflotsiinin vaikutusmekanismin vuoksi Segluromet aiheuttaa positiivisen tuloksen virtsan glukoosimäärityksessä. Glukoositasapainon seurannassa on käytettävä muita menetelmiä.

### Vaikutus 1,5-anhydroglysitolin (1,5-AG:n) määritykseen

Glukoositasapainon seurantaan ei suositella 1,5-anhydroglysitolin (1,5-AG:n) mittauksia, sillä tämä on epäluotettava glukoositasapainon arviointimenetelmä SGLT2:n estäjiä sisältäviä lääkkeitä käyttävillä potilailla. Glukoositasapainon seurannassa on käytettävä muita menetelmiä.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Segluromet-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Niitä on kuitenkin tehty Segluromet-valmisteen kummallakin vaikuttavalla aineella, ertugliflotsiinilla ja metformiinilla.

### Ertugliflotsiini

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### *Diureetit*

Ertugliflotsiini saattaa tehostaa diureettien diureesivaikutusta, mikä voi lisätä kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

##### *Insuliini ja insuliinineritystä lisäävät lääkkeet*

Insuliini ja insuliinineritystä lisäävät lääkkeet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Ertugliflotsiini saattaa lisätä hypoglykemian riskiä, jos sitä käytetään yhdessä insuliinin ja/tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen kanssa. Siksi insuliinin tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen



annosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemiariskin pienentämiseksi, jos niitä käytetään yhdessä Segluromet-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan

Metaboloituminen UGT1A9:n ja UGT2B7:n välityksellä on ertugliflotsiinin ensisijainen poistumismekanismi.

Terveillä tutkittavilla tehdyt kerta-annosasetelmaa käyttäneet yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, etteivät sitagliptiini, metformiini, glimepiridi ja simvastatiini vaikuta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuvina annoksina annettu rifampisiini (UGT:n ja CYP:n induktori) pienentää ertugliflotsiinin AUC-arvoa 39 % ja  $C_{\max}$ -arvoa 15 %. Tätä altistuksen pienenemistä ei pidetä kliinisesti merkittävänä, joten annosmuutosta ei suositella. Muilla induktoreilla (esim. karbamatsepiinilla, fenytoiinilla, fenobarbitaalilla) ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta.

UGT:n estäjien vaikutusta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu kliinisesti, mutta mahdollisesta UGT:n estosta johtuvaa ertugliflotsiinaltistuksen suurenemista ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

#### Ertugliflotsiinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Terveillä tutkittavilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, ettei ertugliflotsiinilla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin, metformiinin eikä glimepiridin farmakokinetiikkaan.

Kun simvastatiinia annettiin yhdessä ertugliflotsiinin kanssa, simvastatiinin AUC-arvo suureni 24 % ja  $C_{\max}$ -arvo 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvo suureni 30 % ja  $C_{\max}$ -arvo 16 %. Simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistuksen vähäisen suurenemisen mekanisme ei tunneta, eikä se johdu ertugliflotsiinin aiheuttamasta OATP:n estosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

### Metformiini

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

#### *Alkoholi*

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohapposidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

#### *Jodivarjoaineet*

Segluromet-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohapposidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, angiotensiinikonvertaasientsyymiin (ACE:n) estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

#### *Orgaanisten kationien kuljettajaproteiinit (OCT)*

Metformiini on sekä OCT1- että OCT2-kuljettajaproteiinin substraatti.

Metformiinin samanaikainen ottaminen seuraavien aineiden kanssa:

- OCT1:n estäjät (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta.

- OCT1:n induktorit (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta.
- OCT2:n estäjät (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin pitoisuutta plasmassa.
- Sekä OCT1:n että OCT2:n estäjät (kuten krittisinibi, olaparibi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta.

Varovaisuutta tulisi noudattaa otettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, koska tämä voi nostaa metformiinin pitoisuuksia plasmassa. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT:n estäjät/induktorit voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen veren glukoosipitoisuutta suurentava vaikutus. Tästä on kerrottava potilaille, ja glukoosiarvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin, erityisesti kun hoito näillä lääkkeillä aloitetaan. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana sekä käytön lopettamisen yhteydessä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Segluromet-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Rajallisten tietojen perusteella metformiinin käyttöön raskaana oleville naisille ei liity suurentunutta synnynnäisten epämuodostumien vaaraa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu viitteitä metformiinin haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

On vain vähän tietoja ertugliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa saatujen tulosten perusteella ertugliflotsiini saattaa vaikuttaa munuaisten kehitykseen ja kypsymiseen (ks. kohta 5.3). Siksi Segluromet-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Ei ole tietoa ertugliflotsiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon eikä sen vaikutuksista rintaruokittuun lapseen tai maidontuotantoon. Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ertugliflotsiini ja metformiini erittyvät imettävien rottien maitoon. Ertugliflotsiinilla oli vaikutuksia imettävien rottien jälkeläisiin.

Nuorissa rotissa havaittiin farmakologisesti välittyneitä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Koska ihmisen munuaiset kypsyvät sikiöaikana ja kahden ensimmäisen elinvuoden aikana, jolloin lapsi voi altistua rintaruokinnan kautta, vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Segluromet-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Segluromet-valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei havaittu ertugliflotsiinin tai metformiinin hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Segluromet-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on muistutettava hypoglykemian vaarasta, jos Segluromet-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen kanssa, ja nestevajaukseen liittyvien haittavaikutusten, kuten asento- ja huimauksen, suurentuneesta riskistä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

#### Ertugliflotsiini ja metformiini

Samanaikaisesti annetun ertugliflotsiinin ja metformiinin turvallisuutta on tutkittu kahdessa lumevertailututkimuksessa yhteensä 1083:lla tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka saivat 26 viikon ajan ertugliflotsiinia joko metformiinin lisähoitona tai sitagliptiinin ja metformiinin lisähoitona (ks. kohta 5.1). Näissä kahdessa tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään ja tyypiltään samanlaisia kuin ertugliflotsiinin todetut haittavaikutukset. Näiden kahden metformiinia sisältäneen lumevertailututkimuksen yhdistetyssä aineistossa ei havaittu uusia haittavaikutuksia kolmeen ertugliflotsiinilla tehtyyn lumevertailututkimukseen verrattuna (ks. jäljempänä).

#### Ertugliflotsiini

##### *Yhdistetyt tiedot lumevertailututkimuksista*

Ensisijainen turvallisuusarviointi tehtiin kolmen 26 viikon lumevertailututkimuksen yhdistetyistä tuloksista. Ertugliflotsiinia annettiin monoterapiana yhdessä tutkimuksessa ja lisähoitona kahdessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Nämä tiedot kuvaavat 1029 potilaan ertugliflotsiinialtistusta, jonka kesto oli keskimäärin 25 viikkoa (keskiarvo). Potilaat saivat 5 mg (N = 519) tai 15 mg (N = 510) ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta (N = 515) kerran vuorokaudessa.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia koko kliinisessä tutkimusohjelmassa olivat ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot. Vakavaa diabeettista ketoasidoosia esiintyi harvoin. Esiintymistiheydet on esitetty kohdassa Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, ja lisätietoja on myös kohdassa 4.4.

#### Haittavaikutustaulukko

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmän mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### **Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b> Yleisyys	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot* <sup>†,1</sup>
Yleinen	Hiiwasienien aiheuttama balaniitti ja muut miesten sukupuolielinten sieni-infektiot* <sup>†,1</sup>
Tuntematon	Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Hypoglykemia* <sup>†,1</sup>
Harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi* <sup>†,1</sup>
Hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi* <sup>2</sup> , B <sub>12</sub> -vitamiinin puutos <sup>‡,2</sup>
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Makuhäiriö <sup>2</sup>
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Nestevajaus* <sup>†,1</sup>

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Maha-suolikanavaoireet <sup>§,2</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	
Hyvin harvinainen	Poikkeavat maksa-arvot <sup>2</sup> , hepatiitti <sup>2</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin harvinainen	Punoitus <sup>2</sup> , kutina <sup>2</sup> , nokkosihottuma <sup>2</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen	Lisääntynyt virtsaaminen <sup>¶,1</sup>
Melko harvinainen	Kipu virtsatessa <sup>1</sup> , kohonnut veren kreatiniiniarvo / hidastunut glomerulusten suodatusnopeus <sup>†,1</sup>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina <sup>1</sup>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Jano <sup>#,1</sup>
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen	Muuttuneet seerumin rasva-arvot <sup>b,1</sup> , kohonnut hemoglobiiniarvo <sup>b,1</sup> , kohonnut veren ureatyypiarvo <sup>a,1</sup>

<sup>1</sup> Ertugliflotsiinin haittavaikutus.

<sup>2</sup> Metformiinin haittavaikutus.

\* Ks. kohta 4.4.

† Ks. lisätietoja alla olevista alakohdista.

‡ Pitkäaikaiseen metformiinihoitoon on liittynyt B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B<sub>12</sub>-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastianemia).

§ Ruuansulatuskanavan oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy tiheimmin hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään.

¶ Käsittää seuraavat tilat: tiheä virtsaaminen, virtsaamispakko, polyuria, lisääntynyt virtsamäärä ja yöllinen virtsaamistarve.

# Käsittää seuraavat tilat: jano ja polydipsia.

<sup>b</sup> LDL-kolesterolin prosentuaalinen muutos lähtötasosta (keskiarvo) oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 5,8 % ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 3,2 %; kokonaiskolesterolin osalta vastaavat luvut olivat 2,8 %, 5,7 % ja 1,1 %; HDL-kolesterolin osalta vastaavat luvut olivat puolestaan 6,2 %, 7,6 % ja 1,9 %.

Triglyseridien prosentuaalinen muutos lähtötasosta (mediaani) oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä -3,9 % ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä -1,7 % ja lumeryhmässä 4,5 %.

<sup>B</sup> Niiden potilaiden osuus, joilla oli vähintään yksi yli 2,0 g/dl:n (20,0 g/l:n) kohoaminen hemoglobiiniarvossa, oli suurempi 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä (4,7 %) ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (4,1 %) kuin lumeryhmässä (0,6 %).

<sup>a</sup> Niiden potilaiden osuus, joilla veren ureatyypiarvo kohosi vähintään 50 % ja oli yli normaalin ylärajan, oli lukumääräisesti suurempi 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä (7,9 %) ja suurempi 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (9,8 %) kuin lumeryhmässä (5,1 %).

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Nestevajaus (ertugliflotsiini)

Ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä voi johtaa suonensisäisen nestemäärän pienenemiseen ja nestevajauksesta johtuviin haittavaikutuksiin. Lumevertailututkimusten yhdistetyssä aineistossa nestevajaukseen liittyvien haittatapahtumien (kuivuminen, asentohuimaus, presynkopee, pyörtyminen, hypotensio ja orstostaattinen hypotensio) ilmaantuvuus oli pieni (< 2 %) eikä poikennut ertugliflotsiini-ryhmissä mainittavasti lumeryhmistä. Faasin 3 tutkimusten laajemman yhdistetyn aineiston alaryhmäanalyyseissä nestevajauksen ilmaantuvuus oli suurempi ertugliflotsiini-ryhmissä kuin vertailuryhmässä potilailla, joiden eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jotka olivat ≥ 65-vuotiaita tai jotka käyttivät diureetteja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kun eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla 5,1 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 2,6 % ja vertailuvalmistetta saaneilla 0,5 %, ja kun eGFR oli 45 – < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vastaavat luvut olivat 6,4 %, 3,7 % ja 0 %.

### Hypoglykemia (ertugliflotsiini)

Kliinisten lumevertailututkimusten yhdistetyssä aineistossa dokumentoidun hypoglykemian esiintymistiheys oli suurempi 5 mg:n (5,0 %) ja 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla (4,5 %) kuin lumeryhmän potilailla (2,9 %). Tässä potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli jokaisessa ryhmässä 0,4 %. Kun ertugliflotsiinia annettiin monoterapiana, hypoglykeemisten tapahtumien ilmaantuvuus oli molemmissa ertugliflotsiinia saaneissa ryhmissä 2,6 % ja lumeryhmässä 0,7 %. Kun sitä annettiin metformiinin lisähoitona, hypoglykeemisten tapahtumien ilmaantuvuus oli ertugliflotsiinia 5 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä 7,2 %, ertugliflotsiinia 15 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä 7,8 % ja lumeryhmässä 4,3 %.

Kun ertugliflotsiini lisätiin metformiiniin ja sitä verrattiin sulfonyyliureaan, hypoglykemian ilmaantuvuus oli suurempi sulfonyyliurearyhmässä (27 %) kuin ertugliflotsiinia saaneissa ryhmissä (ertugliflotsiinia 5 mg saaneessa ryhmässä 5,6 % ja ertugliflotsiinia 15 mg saaneessa ryhmässä 8,2 %).

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat peruslääkehoitona insuliinia, sulfonyyliureaa tai meglitinidejä, dokumentoitua hypoglykemiaa esiintyi 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista 36 prosentilla, 15 mg:n annoksia saaneista 27 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 36 prosentilla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

### Diabeettinen ketoasidoosi (ertugliflotsiini)

Koko ertugliflotsiinin kliinisessä tutkimusohjelmassa ketoasidoosia todettiin ertugliflotsiinia saaneista 3409 potilaasta kolmella (0,1 %) ja vertailuvalmisteita saaneista ei yhdelläkään (0,0 %) (ks. kohta 4.4).

### Kohonnut veren kreatiniiniarvo / hidastunut glomerulusten suodatusnopeus ja munuaisiin liittyvät tapahtumat (ertugliflotsiini)

Ertugliflotsiinihoidon alkuvaiheessa havaittu kreatiniinipitoisuuksien keskiarvon nousu ja eGFR-keskiarvon lasku korjautuivat yleensä, kun hoitoa jatkettiin. Potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa, muutokset olivat keskimäärin suurempia eivätkä palautuneet normaalitasolle viikkoon 26 mennessä. Nämä muutokset korjautuivat hoidon lopettamisen jälkeen.

Ertugliflotsiinihoidon aikana saattaa esiintyä munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia (esim. akuuttia munuaisvauriota, munuaisten toiminnan heikkenemistä, akuuttia prerenaalista vajaatoimintaa), varsinkin kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla 2,5 %, 15 mg:n annoksia saaneilla 1,3 % ja lumevalmistetta saaneilla 0,6 %.

### Sukupuolielinten sieni-infektiot (ertugliflotsiini)

Kolmen kliinisen lumevertailututkimuksen yhdistetyssä aineistossa naisten sukupuolielinten sieni-infektioita (esim. sukupuolielinten hiivainfektioita, sukupuolielinten sieni-infektioita, emättimen infektioita, vulviittia, ulkosynnyttimien ja emättimen hiivainfektioita, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektioita, vulvovaginiittia) esiintyi 9,1 prosentilla 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista, 12 prosentilla 15 mg:n annoksia saaneista ja 3,0 prosentilla lumevalmistetta saaneista naisista. Hoito keskeytettiin sukupuolielinten sieni-infektioiden vuoksi 0,6 prosentilla ertugliflotsiinia ja 0 prosentilla lumevalmistetta saaneista naisista (ks. kohta 4.4).

Samassa yhdistetyssä aineistossa miesten sukupuolielinten infektioita (esim. hiivasienien aiheuttamaa balaniittia, balanopostiittia, sukupuolielinten infektioita, sukupuolielinten sieni-infektioita) esiintyi 3,7 prosentilla 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista, 4,2 prosentilla 15 mg:n annoksia saaneista ja 0,4 prosentilla lumevalmistetta saaneista miehistä. Miesten sukupuolielinten sieni-infektioita esiintyi yleisemmin ympärileikkaamattomilla miehillä. Hoito keskeytettiin sukupuolielinten sieni-infektioiden vuoksi 0,2 prosentilla ertugliflotsiinia ja 0 prosentilla lumevalmistetta saaneista miehistä. Fimoosia raportoitiin harvoin, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Segluromet-valmisteen yliannostapauksissa aloitetaan tavanomaiset tukitoimenpiteet (esim. poistetaan imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkaillaan potilaan kliinistä tilaa ja annetaan tukihoitoa) potilaan kliinisestä tilasta riippuen.

##### Ertugliflotsiini

Ertugliflotsiinin ei havaittu aiheuttavan toksisia vaikutuksia, kun sitä annettiin suun kautta terveille tutkittaville kerta-annoksina enintään 300 mg ja toistuvina annoksina enintään 100 mg vuorokaudessa 2 viikon ajan. Mahdollisia akuutteja yliannoksen oireita tai merkkejä ei havaittu. Ertugliflotsiinin poistumista hemodialyysissä ei ole tutkittu.

##### Metformiini

Metformiinihydrokloridin yliannostapauksia on esiintynyt, ja suun kautta otetut annokset ovat olleet suurimmillaan yli 50 g. Hypoglykemiaa raportoitiin noin 10 %:ssa tapauksista, mutta syy-yhteyttä metformiinihydrokloridiin ei ole varmistettu. Maitohappoasidoosia on raportoitu noin 32 %:ssa metformiinin yliannostustapauksista (ks. kohta 4.4). Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Metformiini poistuu dialyysissä, ja sen puhdistuma on enintään 170 ml/min hyvissä hemodynaamisissa olosuhteissa. Siksi hemodialyysistä voi olla hyötyä kumuloituneen lääkeaineen poistamisessa elimistöstä, jos epäillään metformiinin yliannostusta.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD23.

##### Vaikutusmekanismi

Segluromet auttaa parantamaan tyypin 2 diabetesta sairastavan potilaan glukoositasapainoa, yhdistämällä kaksi veren glukoosipitoisuutta pienentävää lääkeainetta, joiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan: ertugliflotsiini, joka on SGLT2:n estäjä, ja metformiinihydrokloridin, joka kuuluu biguanidien ryhmään.

##### Ertugliflotsiini

SGLT2 on tärkein kuljettajaproteiini, joka huolehtii glukoosin imeytymisestä alkuvirtsasta takaisin verenkiertoon. Ertugliflotsiini on voimakas, selektiivinen ja palautuva SGLT2:n estäjä. Estämällä SGLT2:n toimintaa ertugliflotsiini vähentää suodattuneen glukoosin takaisinimeytymistä munuaisista ja laskee glukoosin munuaiskynnystä, mikä lisää glukoosin erittymistä virtsaan.

##### Metformiini

Metformiini on veren glukoosipitoisuutta pienentävä lääkeaine, joka parantaa tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glukoosinsietoa alentamalla sekä plasman glukoosipitoisuuden paastoarvoa että aterianjälkeistä glukoosiarvoa. Sen farmakologiset vaikutusmekanismit poikkeavat muihin oraalisten diabeteslääkkeiden ryhmiin kuuluvien lääkeaineiden vaikutusmekanismista. Metformiini alentaa maksan glukoosintuotantoa, hidastaa glukoosin imeytymistä suolistosta ja parantaa insuliiniherkkyyttä lihaksissa lisäämällä glukoosin soluunottoa ja hyväksikäyttöä perifeerisissä kudoksissa. Toisin kuin sulfonyyliureat, metformiini ei aiheuta hypoglykemiaa tyypin 2 diabetesta sairastaville tai terveille, paitsi erityistapauksissa (ks. kohta 4.5), eikä se aiheuta hyperinsulinemiaa. Metformiinihoidolla insuliinin erityys pysyy ennallaan samalla kun insuliinipitoisuuden paastoarvot ja plasman insuliinivaste saattavat laskea.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### Ertugliflotsiini

#### *Glukoosin erittyminen virtsaan ja virtsamäärä*

Virtsaan erittyvän glukoosimäärän havaittiin lisääntyvän annosriippuvaisesti terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ertugliflotsiinin kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Annos-vastemallinnus osoittaa, että tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla glukoosi erittyy virtsaan lähes täydellisesti 5 mg:n ja 15 mg:n ertugliflotsiiniannosten jälkeen: 5 mg:n annoksen jälkeen estovaikutus on 87 % ja 15 mg:n annoksen jälkeen 96 % maksimaalisesta estosta.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Ertugliflotsiini yhdistettynä metformiiniin*

Ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta metformiiniin yhdistettynä on tutkittu neljässä satunnaistetussa, faasin 3 kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa sitä verrattiin lumevalmisteeseen tai vaikuttavaan vertailuaineeseen. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 3643 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta. Näissä neljässä tutkimuksessa 66,2–80,3 % potilaista oli valkoihoisia, 10,6–20,3 % aasialaisia, 1,9–10,3 % mustaihoisia ja 4,5–7,4 % muita. Latinalaisamerikkalaisten potilaiden osuus koko potilasjoukosta oli 15,6–34,5 %. Neljän tutkimuksen potilaiden keski-ikä oli 55,1–59,1 vuotta (vaihteluväli 21–86 vuotta), ja 15,6–29,9 % potilaista oli  $\geq 65$ -vuotiaita ja 0,6–3,8 % oli  $\geq 75$ -vuotiaita.

#### *Ertugliflotsiini metformiinin lisähoitona*

Metformiiniin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteeseen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 26 viikon monikeskustutkimuksessa 621 potilaalla, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinihoidolla ( $\geq 1500$  mg/vrk). Potilaat saivat satunnaistetusti 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin lisäksi (ks. taulukko 2).

### **Taulukko 2: Viikon 26 tulokset lumevertailututkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia käytettiin yhdessä metformiinin kanssa\***

	<b>Ertugliflotsiini 5 mg</b>	<b>Ertugliflotsiini 15 mg</b>	<b>Lume</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,1	8,1	8,2
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,0
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	84,9	85,3	84,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-3,0	-2,9	-1,3
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,0)	

\* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaus tulos lopputulosmuuttujasta.

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen (metformiini yksinään tai metformiini + jokin muu diabeteslääke), lähtötilan eGFR-arvon (jatkuva), satunnaistamisen ositteena käytetyn menopausaalisen statuksen (miehet, premenopausaaliset naiset, perimenopausaaliset naiset tai menopausista < 3 vuotta, naiset, joiden menopausista on  $\geq 3$  vuotta) sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0,001$  lumevalmisteeseen verrattuna.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  lumevalmisteeseen verrattuna (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

### *Tutkimus ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmästä metformiinin lisähoitona*

Yhteensä 1233 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes, oli mukana vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä 26 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, jossa ertugliflotsiinin (5 mg:n tai 15 mg:n annoksina) ja sitagliptiinin (100 mg) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin näihin lääkeaineisiin yksinään käytettyinä. Potilaat, joiden tyyppin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinilla ( $\geq 1500$  mg/vrk), jaettiin satunnaistetusti viiteen vaikuttavaa lääkitystä saavaan hoitohaaraan: ertugliflotsiini 5 mg tai 15 mg, sitagliptiini 100 mg tai sitagliptiini 100 mg yhdessä 5 mg:n tai 15 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun ertugliflotsiinin kanssa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin lisäksi (ks. taulukko 3).

### **Taulukko 3: Viikon 26 tulokset tutkimuksesta, jossa verrattiin ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmää näihin molempiin lääkeaineisiin yksinään metformiinin lisähoitona\***

	<b>Ertugliflotsiini 5 mg</b>	<b>Ertugliflotsiini 15 mg</b>	<b>Sitagliptiini 100 mg</b>	<b>Ertugliflotsiini 5 mg + sitagliptiini 100 mg</b>	<b>Ertugliflotsiini 15 mg + sitagliptiini 100 mg</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Ero verrattuna sitagliptiiniin ertugliflotsiiniin, 5 mg ertugliflotsiiniin, 15 mg (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3) -0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3) -0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Ero sitagliptiiniin verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5, -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,6)

\* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan, lähtötilanteen eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

<sup>‡</sup> p < 0,001 vertailuryhmään verrattuna.

<sup>§</sup> p < 0,001 verrattuna vastaavaan ertugliflotsiinin tai sitagliptiinin annokseen (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

### *Ertugliflotsiini metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisähoitona*

Yhteensä 463 potilasta, joiden tyyppin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa metformiinilla ( $\geq 1500$  mg/vrk) ja sitagliptiinilla (100 mg kerran vuorokaudessa), osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun 26 viikon monikeskustutkimukseen, jossa ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteeseen. Potilaat saivat satunnaistetusti 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisäksi (ks. taulukko 4).



**Taulukko 4: Viikon 26 tulokset lisähoitotutkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia annettiin yhdessä metformiinin ja sitagliptiinin kanssa\***

	<b>Ertugliflotsiini 5 mg</b>	<b>Ertugliflotsiini 15 mg</b>	<b>Lume</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,1	8,0	8,0
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,6)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	<b>50 (32,1)<sup>‡</sup></b>	<b>61 (39,9)<sup>‡</sup></b>	<b>26 (17,0)</b>
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	87,6	86,6	86,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6, -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,1)	

\* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan ja aikaisemman diabeteslääkityksen mukaan.

<sup>‡</sup> p < 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna.

*Ertugliflotsiini metformiinin lisähoitona verrattuna vaikuttavaan vertailuaineeseen glimepiridiin*  
Metformiinin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin vaikuttavaan vertailuaineeseen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 52 viikon monikeskustutkimuksessa 1326 potilaalla, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinihoidolla. Näille potilaille, jotka saivat metformiinia monoterapiana ( $\geq 1500$  mg/vrk), annettiin satunnaistetusti ertugliflotsiinia 5 mg, ertugliflotsiinia 15 mg tai glimepiridiä kerran vuorokaudessa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin lisäksi. Glimepiridin aloitusannos oli 1 mg/vrk, jota titrattiin ylöspäin, enintään annokseen 6 tai 8 mg/vrk (riippuen kunkin maan hyväksytystä enimmäisannoksesta) tai suurimpaan siedettyyn annokseen, tai alaspäin hypoglykemian välttämiseksi tai korjaamiseksi. Glimepiridin keskivuorokausiannos oli 3,0 mg (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5: Viikon 52 tulokset vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä tutkimuksesta, jossa lisähoitona annettua ertugliflotsiinia verrattiin glimepiridiin potilaille, joiden glukoositasapaino ei korjautunut riittävästi metformiinilla\***

	<b>Ertugliflotsiini 5 mg</b>	<b>Ertugliflotsiini 15 mg</b>	<b>Glimepiridi</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	7,8	7,8	7,8
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Ero glimepiridivalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0, 0,2)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	87,9	85,6	86,8
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-3,0	-3,4	0,9
Ero glimepiridivalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8, -3,8)	

\* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen (yksi lääkeaine tai kaksi lääkeainetta), lähtötilanteen eGFR-arvon (jatkuva) sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan. Aikaa käsiteltiin luokkamuuttujana.

<sup>‡</sup> Yhdenvertaisuus (non-inferiority) määritetään, kun eron keskiarvon kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin (CI) yläraja on alle 0,3 %.

<sup>§</sup> p < 0,001 glimepiridivalmisteeseen verrattuna.

#### *Plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo*

Kolmessa lumevertailututkimuksessa ertugliflotsiini laski plasman glukoosin paastoarvoa tilastollisesti merkitsevästi. Yksinään käytettynä ertugliflotsiini laski plasman glukoosin paastoarvoa 5 mg:n annoksina 1,92 mmol/l ja 15 mg:n annoksina 2,44 mmol/l. Kun ertugliflotsiinia annettiin metformiinin lisähoitona, vastaavat luvut olivat 1,48 mmol/l ja 2,12 mmol/l, ja kun sitä annettiin metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisähoitona, luvut olivat 1,40 mmol/l ja 1,74 mmol/l.

Ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmä peruslääkehoitona annetun metformiinin lisänä alensi plasman glukoosin paastoarvoa merkitsevästi enemmän kuin sitagliptiini tai ertugliflotsiini yksinään. Ertugliflotsiini 5 mg:n tai 15 mg:n annoksina yhdistettynä sitagliptiiniin alensi plasman glukoosin paastoarvoa 5 mg:n annoksina 0,46 mmol/l ja 15 mg:n annoksina 0,65 mmol/l enemmän kuin ertugliflotsiini yksinään ja 1,02 mmol/l ja 1,28 mmol/l enemmän kuin sitagliptiini yksinään.

#### *Teho potilailla, joiden lähtötason HbA<sub>1c</sub> on ≥ 9 %*

Kun ertugliflotsiinia annettiin yhdessä metformiinin kanssa potilaille, joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli 7,0–10,5 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli ≥ 9 %, lumekorjattu HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 1,31 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 1,43 %.

Kun ertugliflotsiinia annettiin yhdessä sitagliptiinin kanssa potilaille, joiden glukoositasapainoa ei saatu riittävästi hallintaan metformiinilla ja joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli 7,5–11,0 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli ≥ 10 %, HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 2,35 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 2,66 %. Kun ertugliflotsiinia annettiin yksinään, HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku oli 5 mg:n annoksia käytettäessä 2,10 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 1,30 %, ja kun sitagliptiinia annettiin yksinään, HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku oli 1,82 %.

#### *Verenpaine*

Kun ertugliflotsiinia annettiin metformiinin lisähoitona, systolinen verenpaine laski tilastollisesti merkitsevästi: lumekorjattu lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 3,7 mmHg ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 4,5 mmHg. Kun ertugliflotsiinia annettiin metformiinin ja sitagliptiinin

lisähoitona, systolinen verenpaine laski tilastollisesti merkitsevästi: lumekorjattu lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 2,9 mmHg ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 3,9 mmHg.

Vaikuttavalla vertailuaineella, glimepiridillä, tehdyssä 52 viikon tutkimuksessa systolinen verenpaine laski lähtötasosta 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 2,2 mmHg ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä 3,8 mmHg, ja glimepiridiä saaneessa ryhmässä systolinen verenpaine nousi lähtötasosta 1,0 mmHg.

#### *Alaryhmäanalyysi*

Ertugliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa saaneilla tyypin 2 diabetesta sairastaneilla potilailla havaittiin kliinisesti merkityksellinen HbA<sub>1c</sub>-arvojen lasku iän, sukupuolen, etnisen taustan, maantieteellisen alueen, lähtötilanteen painoindeksin, lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvon ja tyypin 2 diabeteksen keston mukaan määritellyissä alaryhmissä.

#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Segluromet-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Segluromet

Segluromet-valmisteen on osoitettu vastaavan biologisesti tabletteina yhtä aikaa annettujen vastaavien ertugliflotsiini- ja metformiiniannosten yhdistelmää.

### Ertugliflotsiini

#### *Yleistä*

Ertugliflotsiinin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Vakaan tilan aikana plasman AUC:n keskiarvo oli 398 ng·h/ml ja C<sub>max</sub>-keskiarvo oli 81 ng/ml, kun ertugliflotsiinia annettiin 5 mg kerran vuorokaudessa, ja kun ertugliflotsiinia annettiin 15 mg kerran vuorokaudessa, vastaavat arvot olivat 1193 ng·h/ml ja 268 ng/ml. Vakaan tila saavutetaan 4–6 vuorokauden kuluttua, kun ertugliflotsiini annetaan kerran vuorokaudessa. Ertugliflotsiinin farmakokinetiikka ei ole ajasta riippuvaa, ja enintään 10–40 % kumuloituu plasmaan toistuvien annosten jälkeen.

#### Imeytyminen

Kun ertugliflotsiinia annetaan 5 mg:n ja 15 mg:n kerta-annoksena suun kautta tyhjään mahaan, ertugliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluttua annoksesta (T<sub>max</sub>-mediaani). Kun ertugliflotsiinia annetaan 0,5–300 mg kerta-annoksena tai 1–100 mg toistuvina annoksina, plasman C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot suurenevat suhteessa annokseen. Suun kautta annetun ertugliflotsiinin absoluuttinen hyötyosuus on 15 mg:n annoksen jälkeen noin 100 %.

Runsaasti rasvaa sisältävän kaloripitoisen aterian jälkeen annetun ertugliflotsiinin C<sub>max</sub> pienenee 29 % ja T<sub>max</sub> pitenee 1 tunnin paastoarvoihin verrattuna, mutta AUC ei muutu. Ruoan havaittua vaikutusta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä, ja ertugliflotsiini voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa ertugliflotsiinia annettiin aterija-ajoista riippumatta.

Rasvaisen aterian vaikutukset ertugliflotsiinin ja metformiinin farmakokinetiikkaan ovat Segluromet-tabletteja käytettäessä samanlaiset kuin annettaessa näitä lääkeaineita erillisinä tabletteina. Ruoalla ei ollut merkittävää vaikutusta ertugliflotsiinin eikä metformiinin AUC<sub>inf</sub>-arvoon, mutta se alensi ertugliflotsiinin C<sub>max</sub>-arvoa noin 41 % ja metformiinin C<sub>max</sub>-arvoa noin 29 % verrattuna paasto-olosuhteisiin.

Ertugliflotsiini on P-glykoproteiini- (P-gp) ja BCRP- (breast cancer resistance protein) -kuljettajaproteiinien substraatti.

### Jakautuminen

Laskimoon annetun ertugliflotsiiniannoksen jälkeen vakaan tilan aikainen jakautumistilavuuden keskiarvo on 86 litraa. Ertugliflotsiini sitoutuu plasman proteiineihin 93,6-prosenttisesti plasman ertugliflotsiinipitoisuudesta riippumatta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei muuta merkittävästi lääkeaineen sitoutumista plasman proteiiniin. Veren ja plasman ertugliflotsiinipitoisuuksien suhde on 0,66.

Ertugliflotsiini ei ole orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT1, OAT3), orgaanisten kationien kuljettajaproteiinien (OCT1, OCT2) eikä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP1B1, OATP1B3) substraatti *in vitro*.

### Biotransformaatio

Metaboloituminen on ertugliflotsiinin ensisijainen poistumismekanismi. Ertugliflotsiinin tärkein metaboloitumistie on UGT1A9:n ja UGT2B7:n välityksellä tapahtuva O-glukuronidaatio kahdeksi glukuronidiksi, jotka ovat farmakologisesti inaktiivisia kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. CYP-entsyymien välityksellä tapahtuva ertugliflotsiinin (oksidatiivinen) metaboloituminen on vähäistä (12 %).

### Eliminaatio

Laskimoon annetun 100 µg:n annoksen jälkeen systeeminen plasmapuhdistuma oli 11 l/h (keskiarvo). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella arvioitu eliminaation puoliintumisajan keskiarvo oli 17 tuntia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Kun [<sup>14</sup>C]-merkittyä ertugliflotsiinia annettiin oraaliliuksena terveille tutkittaville, lääkkeestä peräisin olevasta radioaktiivisuudesta noin 41 % erittyi ulosteeseen ja 50 % virtsaan. Vain 1,5 % annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana ertugliflotsiininä virtsaan ja 34 % muuttumattomana ertugliflotsiininä ulosteeseen, mikä johtuu todennäköisesti glukuronidimetaboliittien erittymisestä sappeen ja hydrolysoitumisesta sen jälkeen lähtöaineeksi.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Faasin 1 kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvon perusteella), annettiin kerta-annoksena 15 mg ertugliflotsiinia. Näillä potilailla ertugliflotsiinin AUC-arvot suurenevät keskimäärin ≤ 1,7-kertaisiksi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Näitä ertugliflotsiinin AUC-arvojen muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Ertugliflotsiinin C<sub>max</sub>-arvot eivät poikenneet toisistaan kliinisesti merkittävästi eri munuaistoimintaryhmissä. Glukoosin vuorokausieritys virtsaan väheni munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuessa (ks. kohta 4.4). Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut ertugliflotsiinin sitoutumiseen plasman proteiineihin.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokituksen perusteella) ei suurentanut ertugliflotsiinialtistusta. Ertugliflotsiinin AUC pieneni noin 13 % ja C<sub>max</sub> noin 21 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tätä ertugliflotsiinialtistuksen pienenemistä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Child-Pugh-luokan C (vaikeaa) maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kliinistä kokemusta. Kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut ertugliflotsiinin sitoutumiseen plasman proteiineihin.

#### *Pediatriset potilaat*

Ertugliflotsiinia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

#### *Iän, painon, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutukset*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, painolla, sukupuolella ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

## Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

### *Ertugliflotsiinin in vitro -tutkimukset*

*In vitro* -tutkimuksissa ertugliflotsiini ja ertugliflotsiiniglukuronidit eivät estäneet eivätkä inaktivoineet CYP-entsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ja 3A4 eivätkä indusoineet CYP-entsyymejä 1A2, 2B6 ja 3A4. Ertugliflotsiini ja ertugliflotsiiniglukuronidit eivät estäneet UGT-entsyymien 1A6, 1A9 ja 2B7 toimintaa *in vitro*. Suurempina pitoisuuksina, jotka eivät ole kliinisesti merkittäviä, ertugliflotsiini oli UGT-entsyymien 1A1 ja 1A4 heikko estäjä *in vitro*. Ertugliflotsiiniglukuronidit eivät vaikuttaneet näihin isoformeihin. Kaiken kaikkiaan on epätodennäköistä, että ertugliflotsiini vaikuttaisi näiden entsyymien välityksellä eliminoituvien samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Ertugliflotsiini tai ertugliflotsiiniglukuronidit eivät estä merkittävässä määrin P-gp-, OCT2-, OAT1- tai OAT3-kuljettajaproteiinien eivätkä OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajapolypeptidien toimintaa kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina *in vitro*. Kaiken kaikkiaan on epätodennäköistä, että ertugliflotsiini vaikuttaisi näiden kuljettajien substraatteina toimivien samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

## Metformiini

### Imeytyminen

500 mg:n metformiinihydrokloriditablettien absoluuttinen hyötyosuus paasto-olosuhteissa on terveillä henkilöillä noin 50–60 %. Tutkimukset, joissa metformiinihydrokloriditabletteja annettiin suun kautta 500–1500 mg:n ja 850–2550 mg:n kerta-annoksina, osoittavat, että annos-vasteriippuvuus heikkenee annosta suurennettaessa, mikä johtuu pikemminkin vähentyneestä imeytymisestä kuin eliminaation muutoksesta. Kun metformiinia käytetään tavanomaisina annoksina ja ajankohtina, plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa ja ne ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kliinisissä vertailututkimuksissa metformiinin maksimipitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) olivat maksimiannoksillakin enintään 5 mikrog/ml.

Ruoka vähentää ja hidastaa jonkin verran metformiinin imeytymistä. Ruoan kanssa otetun 850 mg:n metformiinitabletin jälkeen huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli noin 40 % pienempi, AUC-arvo 25 % pienempi ja plasman huippupitoisuuden ( $T_{max}$ ) saavuttamiseen kulunut aika 35 minuuttia pitempi kuin tyhjän mahaan otetun samanvahvuisen tabletin jälkeen. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

### Jakautuminen

Kun 850 mg:n metformiinihydrokloriditabletteja annettiin kerta-annoksina suun kautta, metformiinin keskimääräinen laskennallinen jakautumistilavuus (V/F) oli  $654 \pm 358$  l. Metformiini ei sitoudu juuri lainkaan plasman proteiineihin. Metformiini jakautuu punasoluihin.

### Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

### Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on noin 3,5 kertaa suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa siihen, että tubulussekreetio on metformiinin pääasiallinen eliminaatioreitti. Suun kautta otetun annoksen jälkeen noin 90 % imeytyneestä lääkeaineesta eliminoituu munuaisten kautta 24 tunnin kuluessa, ja eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on noin 6,2 tuntia.

## Eriyisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, metformiinin puoliintumisaika plasmassa ja veressä pitenee ja munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistuman pienenemiseen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

Metformiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### *Iän, painon, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutukset*

Terveillä iäkkäillä tutkittavilla tehdyistä metformiinin kontrolloiduista farmakokineettisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että metformiinin kokonaisplasmapuhdistuma on pienempi, puoliintumisaika on pitempi ja  $C_{max}$  on suurempi kuin terveillä nuorilla tutkittavilla. Näiden tulosten perusteella näyttää siltä, että ikään liittyvä muutos metformiinin farmakokinetiikassa johtuu ensisijaisesti munuaistoiminnan muutoksesta.

Metformiinin farmakokineettiset parametrit eivät poikenneet merkittävästi toisistaan terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla analysoitaessa eri sukupuolia. Vastaavasti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui tyyppin 2 diabetesta sairastavia potilaita, metformiinin verensokeria alentava vaikutus oli vertailukelpoinen miehillä ja naisilla.

Metformiinin farmakokineettisiä parametrejä ei ole tutkittu etnisen taustan mukaan. Kontrolloiduissa kliinisissä metformiinitutkimuksissa, joihin osallistui tyyppin 2 diabetesta sairastavia potilaita, verensokeria alentava vaikutus oli samantasoinen valkoihoisilla (n=249), mustaihoisilla (n=51) ja latinalaisamerikkalaisilla (n=24) potilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, akuuttia toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Yleinen toksisuus

#### Ertugliflotsiini

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ertugliflotsiinia annettiin suun kautta hiirille 13 viikon, rotille 26 viikon ja koirille 39 viikon ajan. Haitallisiksi katsottuja toksisuuteen viittaavia merkkejä havaittiin yleensä altistustasoilla, jotka olivat vähintään 77-kertaisia verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen (vapaa fraktio, AUC) suositeltua kliinistä enimmäisannosta (15 mg/vrk) käytettäessä. Useimmat toksiset vaikutukset sopivat virtsan kautta tapahtuvan glukoosin poistumisen farmakologisiin seurauksiin. Niitä olivat painon lasku ja kehon rasvamäärän pieneneminen, lisääntynyt ravinnonkulutus, ripuli, kuivuminen, seerumin glukoosipitoisuuden pieneneminen sekä proteiiniaineenvaihdunnan ja glukoosin uudismuodostuksen nopeutumiseen ja elektrolyyttihäiriöihin viittaava muiden seerumista mitattujen arvojen kohoaminen ja virtsamuutokset, kuten polyuria, glukosuria ja kalsiuria. Glukosuriaan ja/tai kalsiuriaan liittyviä mikroskooppisia muutoksia havaittiin ainoastaan jyrksijöillä, ja niitä olivat munuaistiehyiden laajeneminen, lisämunuaisten zona glomerulosan hypertrofia (rotilla) ja hohkaluun lisääntyminen (rotilla). Koirilla ei havaittu haitallisia toksisia vaikutuksia oksentelua lukuun ottamatta annostasolla, joka oli 379-kertainen verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen (vapaa fraktio, AUC) suositeltua kliinistä enimmäisannosta (15 mg/vrk) käytettäessä.

### Karsinogeneesi

#### Ertugliflotsiini

Hiirten 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ertugliflotsiinia annettiin suun kautta 5, 15 ja 40 mg/kg/vrk. Ertugliflotsiiniin liittyviä neoplastisia löydöksiä ei saatu, kun annostus oli enintään 40 mg/kg/vrk (noin 41-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen vapaan fraktion AUC-arvon perusteella käytettäessä suositeltua kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk). Rottien 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ertugliflotsiinia annettiin suun kautta 1,5, 5 ja 15 mg/kg/vrk. Ertugliflotsiiniin liittyviin neoplastisiin löydöksiin kuului hyvänlaatuisten lisämunuaissytimen feokromosytoomien lisääntynyt ilmaantuvuus urosrotilla annostasolla 15 mg/kg/vrk. Tämän löydöksen katsottiin johtuvan hiilihidraatin imeytymishäiriöstä, joka aiheutti

kalsiumtasapainon muutoksen, eikä sillä katsottu olevan merkitystä ihmiseen kohdistuvan riskin kannalta. Vaikutukseton annostasoa (NOEL) neoplasian suhteen oli 5 mg/kg/vrk (noin 16-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen (vapaa fraktio) käytettäessä suositeltua kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk).

#### Metformiini

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia on tehty rotilla (altistuksen kesto 104 viikkoa), joille annettiin metformiinia enintään 900 mg/kg/vrk, ja hiirillä (altistuksen kesto 91 viikkoa), joille annettiin enintään 1500 mg/kg/vrk. Nämä molemmat annokset ovat noin nelinkertaisia ihmisille suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen (2000 mg) verrattuina kehon pinta-alaan perustuvissa vertailuissa. Viitteitä metformiinin karsinogeenisuudesta ei havaittu uros- eikä naarashiirillä. Vastaavasti metformiinilla ei havaittu olevan tuumorigeenista vaikutusta, kun sitä annettiin urosrotille. Hyvänlaatuisten kohdun stroomaosan polyyppien ilmaantuvuus kuitenkin lisääntyi naarasrotilla, joilla annostus oli 900 mg/kg/vrk.

#### Mutagenesi

##### Ertugliflotsiini

Ertugliflotsiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen metabolisesta aktivaatiosta riippumatta mikrobeilla tehdyssä takaisinmutaatiokokeessa, *in vitro* sytogeneettisessä testissä (ihmisen lymfosyyteissä) eikä *in vivo* rotan mikrotumatestissä.

##### Metformiini

Seuraavissa *in vitro* -testeissä ei havaittu metformiinin mutageenisuuteen viittaavia muutoksia: Ames-testi (*S. typhimurium*), geenimutaatiotesti (hiiren lymfomasoluissa) ja kromosomipoikkeavuustutkimus (ihmisen lymfosyyteissä). Myös *in vivo* hiiren mikrotumatestissä saatiin negatiivinen tulos.

#### Lisääntymistoksisuus

##### Ertugliflotsiini

Rottien hedelmällisyys- ja alkionkehitystutkimuksessa uros- ja naarasrotille annettiin ertugliflotsiinia 5, 25 ja 250 mg/kg/vrk. Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu annostasolla 250 mg/kg/vrk (noin 386-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen vapaan fraktion AUC-vertailujen perusteella käytettäessä suositeltua kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk). Ertugliflotsiini ei vaikuttanut haitallisesti alkionkehitykseen rotilla eikä kaniineilla, kun emon altistus oli rotilla 239-kertainen ja kaniineilla 1069-kertainen verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen AUC-arvon perusteella suositeltua kliinistä enimmäisannosta (15 mg/vrk) käytettäessä. Kun rotille annettiin emolle toksisia annoksia (250 mg/kg/vrk), sikiöiden elinkykyisyys oli heikompi ja sisäelinten epämuodostumia havaittiin enemmän emojen altistuksen ollessa 510-kertainen kliinisen enimmäisannoksen (15 mg/vrk) aikaansaamaan altistukseen verrattuna.

Pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa havaittiin rotilla postnataalisesta kasvun ja kehityksen heikkenemistä, kun ertugliflotsiinia annettiin tiineyden 6. päivästä imetyksen 21. päivään annoksina  $\geq 100$  mg/kg/vrk (arviolta 239-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen AUC-arvon perusteella käytettäessä kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk). Sukukypsyyden saavuttaminen viivästyivät molemmilla sukupuolilla, kun annos oli 250 mg/kg/vrk (arviolta 620-kertainen annos AUC-arvon perusteella verrattuna suositeltuun kliiniseen enimmäisannokseen, 15 mg/vrk).

Kun ertugliflotsiinia annettiin nuorille rotille postnataalisesti 21. päivästä 90. päivään, mikä vastaa munuaisten kehitysvaihetta ihmisellä raskauden toisen kolmanneksen lopussa ja kolmannen kolmanneksen aikana, havaittiin munuaisten painon nousua, munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista ja munuaistiehyiden mineralisaatiota altistustasolla, joka oli 13-kertainen verrattuna kliiniseen enimmäisannokseen (15 mg/vrk) AUC-arvon perusteella. Luustovaikutuksia (reisiluun lyhenemistä, hohkaluun lisääntymistä reisiluussa) sekä puberteetin viivästyymistä havaittiin altistustasolla, joka oli 817-kertainen verrattuna suositeltuun kliiniseen enimmäisannokseen

(15 mg/vrk) AUC-arvon perusteella. Munuaisiin ja luustoon kohdistuvat vaikutukset eivät korjautuneet kokonaan 1 kuukauden toipumisjakson aikana.

### Metformiini

Metformiini ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin enintään 600 mg/kg/vrk, joka on noin kolminkertainen annos ihmisille suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen verrattuna kehon pinta-alaan perustuvissa vertailuissa. Metformiini ei vaikuttanut haitallisesti sikiönkehitykseen, kun sitä annettiin rotille ja kaniineille enintään 600 mg/kg/vrk. Tämä vastaa rotilla noin 2-kertaista ja kaniineilla noin 6-kertaista altistusta ihmisille suositellun enimmäisvuorokausiannoksen (2000 mg) aikaansaamaan altistukseen verrattuna kehon pinta-alaan perustuvissa vertailuissa. Sikiön metformiinipitoisuuksien määrittämisessä todettiin istukan estävän osittain metformiinin pääsyn sikiöön.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Povidoni K29-32 (E1201)  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Krospovidoni (E1202)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste

Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ja Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi (E464)  
Hydroksiopropyyliselluloosa (E463)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Karnaubavaha (E903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit ja Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi (E464)  
Hydroksiopropyyliselluloosa (E463)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Karnaubavaha (E903)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.



## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alu/PVC/PA/Alu-läpipainopakkaukset.

Pakkauksessa on 14, 28, 56, 60, 168 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia läpipainolevyissä, joissa ei ole repäisykohtaa. Kerrannaispakkauksessa on 196 (4 x 49) kalvopäällysteistä tablettia läpipainolevyissä, joissa ei ole repäisykohtaa.

Pakkauksessa on 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina läpipainolevyihin, joissa on repäisykohta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

### Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/18/1265/001

EU/1/18/1265/002

EU/1/18/1265/003

EU/1/18/1265/004

EU/1/18/1265/005

EU/1/18/1265/006

EU/1/18/1265/007

EU/1/18/1265/029

### Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/18/1265/015

EU/1/18/1265/016

EU/1/18/1265/017

EU/1/18/1265/018

EU/1/18/1265/019

EU/1/18/1265/020

EU/1/18/1265/021

EU/1/18/1265/031

Segluromet 7.5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO - SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
168 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia  
Kerrannaispakkaus: 196 (4 x 49) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄKOTELO, EI BLUE BOXIA - KERRANNAISPAKKAUS - SEGLUROMET**  
**2,5 mg/850 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1265/029

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY - SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO - SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
168 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia  
Kerrannaispakkaus: 196 (4 x 49) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄKOTELO, EI BLUE BOXIA – KERRANNAISPAKKAUS – SEGLUROMET**  
**2,5 mg/1000 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1265/030

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY - SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO - SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
168 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia  
Kerrannaispakkaus: 196 (4 x 49) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄKOTELO, EI BLUE BOXIA – KERRANNAISPAKKAUS - SEGLUROMET**  
7,5 mg/850 mg

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1265/031

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY - SEGLUOMET 7,5 mg/850 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluomet 7,5 mg/850 mg tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO - SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
168 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia  
Kerrannaispakkaus: 196 (4 x 49) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄKOTELO, EI BLUE BOXIA – KERRANNAISPAKKAUS - SEGLUROMET**  
7,5 mg/1000 mg

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**



**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1265/032

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY - SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletit  
ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit**

ertugliflotsiini/metformiinihydrokloridi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Segluromet on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Segluromet-valmistetta
3. Miten Segluromet-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Segluromet-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Segluromet on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Segluromet on

Segluromet-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, ertugliflotsiinia ja metformiinia.

- Ertugliflotsiini kuuluu natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.
- Metformiini kuuluu biguanideiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

##### Mihin Segluromet-valmistetta käytetään

- Segluromet laskee tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten (18 vuotta täyttäneiden) potilaiden verensokeriarvoa.
- Segluromet-valmistetta voidaan käyttää erillisinä tabletteina otettavien ertugliflotsiinin ja metformiinin sijaan.
- Segluromet-tabletteja voidaan käyttää joko yksinään tai yhdessä joidenkin muiden verensokeriarvoa laskevien lääkkeiden kanssa.
- Sinun on noudatettava ruokavalio- ja liikuntaohjelmaasi myös Segluromet-hoidon aikana.

##### Miten Segluromet vaikuttaa

- Ertugliflotsiinin teho perustuu siihen, että se estää munuaisissa olevan SGLT2-proteiinin toimintaa. Tämän seurauksena elimistöstä poistuu sokeria virtsan mukana.
- Metformiini vaikuttaa estämällä maksan sokerin (glukoosin) tuotantoa.

## **Mikä on tyypin 2 diabetes?**

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistön tuottama insuliini ei toimi niin tehokkaasti kuin sen pitäisi. Elimistö voi myös tuottaa liikaa sokeria. Tällöin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi aiheuttaa vakavia terveysongelmia, kuten sydänsairauksia, munuaissairauksia, sokeutumista ja verenkierron heikkenemistä.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Segluromet-valmistetta**

### **Älä ota Segluromet-valmistetta**

- jos olet allerginen ertugliflotsiinille tai metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai tarvitset dialyysihoitoa
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on vaikea infektio tai nestevajaus
- jos sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus tai jos sinulla on vaikeita verenkiertohäiriöitä, kuten shokki tai hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on maksasairaus
- jos käytät runsaasti alkoholia (joko säännöllisesti tai ajoittain).

Älä ota Segluromet-valmistetta, jos jokin ylläolevista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen valmisteen ottamista.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Segluromet-valmistetta ja valmisteen käytön aikana, jos:

- sinulla on munuaisongelmia
- sinulla on tai on ollut emättimen tai siittimen hiivasieni-infektio
- sinulla on joskus ollut vakava sydänsairaus tai sinulla on ollut aivohalvaus
- sinulla on tyypin 1 diabetes. Segluromet ei sovi tämän sairauden hoitoon.
- käytät muita diabeteslääkkeitä. Alhaiset verensokeriarvot ovat todennäköisempiä tiettyjä lääkkeitä käytettäessä.
- elimistösi on vaarassa kuivua (esimerkiksi, jos käytät virtsaneritystä lisääviä lääkkeitä [diureetteja] tai verenpainetta alentavia lääkkeitä tai olet yli 65-vuotias). Kysy, kuinka voit välttää kuivumisen.
- sinulla esiintyy nopeaa painon laskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janon tunnetta, tiheä ja syvä hengitys, sekavuutta, poikkeuksellista uneliaisuutta tai väsymystä, imelä haju hengityksessä, makea tai metallinen maku suussa tai muuttunut virtsan tai hien haju, ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet voivat liittyä niin kutsuttuun diabeettiseen ketoasidoosiin – tämä diabetekseen liittyvä tila johtuu niin kutsuttujen ketoaineiden lisääntymisestä virtsassa ja veressä, mikä näkyy laboratoriotesteissä. Diabeettisen ketoasidoosin riskiä voi lisätä pitkäaikainen paasto, runsas alkoholinkäyttö, kuivuminen, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai lisääntynyt insuliinintarve suuren leikkauksen tai vakavan sairauden vuoksi.
- sinulle on tehty alaraaja-amputaatio.

On tärkeää, että tutkit jalkasi säännöllisesti ja noudatat kaikkia terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita, jotka koskevat jalkojen hoitoa ja nestetasapainon ylläpitämistä. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos huomaat jaloissasi haavoja tai värinmuutoksia, tai jos havaitset arkuutta tai kipua jaloissa. Joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että ertugliflotsiinin käyttö on saattanut osaltaan vaikuttaa alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa isovarpaan amputaatioiden) lisääntymiseen.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla esiintyy samanaikaisesti kipua, aritusta, punoitusta tai turvotusta sukuelimissä tai sukuelinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier'n gangreeni on hoidettava heti.

Alhaiset verensokeriarvot (hypoglykemia) ovat mahdollisia, jos tätä lääkettä käytetään yhdessä insuliinin kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät insuliinin vapautumista haimasta. Lääkäri voi pienentää insuliinin tai muiden lääkkeiden annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **Maitohappoasidoosin riski**

Segluromet voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholin käyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Segluromet-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa** (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Lopeta Segluromet-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Segluromet-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Segluromet-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Segluromet-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

### **Virtsan glukoosi**

Virtsan sokerimittauksen tulos on positiivinen (glukoosia virtsassa), kun käytät tätä lääkettä. Se johtuu Segluromet-valmisteen vaikutusmekanismista.

### **Lapset ja nuoret**

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä ottaa tätä lääkettä. Tämän lääkkeen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei tunneta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Segluromet**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Segluromet-lääkkeen annosta. Kerro lääkärille varsinkin, jos:

- käytät virtsaneritystä lisääviä lääkkeitä (diureetteja)
- käytät muita verensokeriarvoa alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai lääkkeitä, jotka lisäävät insuliinin vapautumista haimasta
- käytät kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- käytät tiettyjä verenpainelääkkeitä (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat).

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin edellä olevista koskee sinua (tai jos olet epävarma).

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Segluromet-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Segluromet-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

### **Segluromet ja alkoholi**

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Segluromet-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, vahingoittaako Segluromet sikiötä. Jos olet raskaana, keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa pitää verensokeriarvosi tasapainossa raskauden aikana. Älä käytä Segluromet-valmistetta, jos olet raskaana.

Ei tiedetä, erittykö Segluromet rintamaitoon. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa ruokkia vauvasi, jos käytät tätä lääkettä. Älä käytä Segluromet-valmistetta, jos imetät.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Jos tätä lääkettä käytetään yhdessä insuliinin kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät insuliinin vapautumista haimasta, verensokeriarvo saattaa laskea liian alas (hypoglykemia). Tämä voi aiheuttaa erilaisia oireita, kuten vapinaa, hikoilua ja näön heikkenemistä, mikä vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita, jos tunnet huimausta Segluromet-hoidon aikana.

### **Segluromet sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Segluromet-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon Segluromet-valmistetta otetaan**

- Segluromet-valmisteen suositusannos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa.
- Käyttämäsi Segluromet-annos riippuu tilastasi ja verensokerin säätelyyn tarvittavasta ertugliflottiin ja metformiinin määrästä.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen. Älä muuta annosta, ellei lääkäri ole kehottanut sinua tekemään niin.

### **Lääkkeen ottaminen**

- Niele tabletti; jos sinulla on nielemisvaikeuksia, tabletin voi rikkoa tai murskata.
- Ota yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa. Yritä ottaa se aina päivittäin samaan aikaan niin sinun on helpompi muistaa se.
- Ota tabletti mielellään ruoan kanssa. Tämä pienentää vatsan ärtymisen vaaraa.
- Sinun on noudatettava ruokavalio- ja liikuntaohjelmaasi myös Segluromet-hoidon aikana.

### **Jos otat enemmän Segluromet-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liikaa Segluromet-valmistetta, ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

### **Jos unohdat ottaa Segluromet-valmistetta**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat sen. Jos seuraavan annoksen aika on kuitenkin jo lähellä, jätä unohtamasi annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta kerralla) korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Segluromet-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä neuvottelematta lääkärin kanssa. Verensokeriarvosasi saattaa nousta, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

#### **Maitohappoasidoosi (hyvin harvinainen haittavaikutus, jota voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)**

Segluromet voi aiheuttaa hyvin harvinaisen mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, lopeta Segluromet-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

#### **Diabeettinen ketoasidoosi (harvinainen haittavaikutus, jota voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta)**

Nämä ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta ”Varoitukset ja varotoimet”):

- suurentunut ketoaineiden määrä virtsassa tai veressä
- nopea painon lasku
- pahoinvointi tai oksentelu
- mahakipu
- voimakas janon tunne
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- poikkeuksellinen uneliaisuus tai väsymys
- imelä haju hengityksessä, makea tai metallinen maku suussa tai muuttunut virtsan tai hien haju.

Diabeettista ketoasidoosia voi esiintyä verensokeriarvosta riippumatta. Lääkäri voi päättää keskeyttää Segluromet-hoidon tai lopettaa sen pysyvästi.

#### **Välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier’n gangreeni (tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**



Vakava sukuelinten tai sukuelinten ja peräaukon välisen alueen pehmytkudosinfektio (ks. oireet kohdasta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos havaitset minkä tahansa edellä luetelluista haittavaikutuksista.

**Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:**

**Kuivuminen (elimistöstä on poistunut liikaa nestettä – yleinen haittavaikutus, jota voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä)**

Kuivumisen oireita ovat:

- suun kuivuminen
- huimaus, pyöritys tai heikotus, varsinkin seisomaan noustessa
- pyörtäminen.

Kuivumisen riski saattaa olla tavallista suurempi, jos:

- sinulla on munuaisongelmia
- käytät virtsaneritystä lisääviä lääkkeitä (diureetteja) tai verenpainetta alentavia lääkkeitä
- olet vähintään 65-vuotias.

**Alhainen verensokeriarvo (hypoglykemia – yleinen haittavaikutus)**

Lääkäri kertoo, kuinka alhaista verensokeria hoidetaan ja mitä sinun pitäisi tehdä, jos havaitset alla lueteltuja oireita tai merkkejä. Lääkäri voi pienentää insuliinin tai muiden diabeteslääkkeiden annosta. Alhaisen verensokeriarvon merkkejä ja oireita voivat olla:

- päänsärky
- uneliaisuus
- ärtyisyys
- nälän tunne
- heitehuimaus
- sekavuus
- hikoilu
- hermostuneisuuden tunne
- heikotus
- nopea sydämen syke.

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos havaitset edellä kuvattuja haittavaikutuksia.

**Muita haittavaikutuksia:**

**Hyvin yleinen**

- emättimen hiivainfektio
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- vatsakipu
- ruokahaluttomuus.

**Yleinen**

- siittimen hiivainfektiot
- virtsaamiseen liittyvät muutokset, kuten tavallista tiheämpi ja pakonomainen virtsaamistarve, normaalia suurempi virtsamäärä tai yöllinen virtsaamistarve
- jano
- emättimen kutina
- makuhäiriö
- verikokeissa voidaan havaita muutoksia veren virtsa-aineen (urean) määrässä

- verikokeissa voidaan havaita muutoksia kokonaiskolesterolin ja ”huonon” kolesterolin eli LDL-kolesterolin määrässä (LDL-kolesteroli on tietyntyyppinen veressä oleva rasva-aine)
- verikokeissa voidaan havaita muutoksia veren punasolujen määrässä (hemoglobiinissa).

#### **Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta)**

- verikokeissa voidaan havaita munuaisten toimintaan liittyviä muutoksia (kuten muuttunut kreatiniiniarvo)
- kivulias virtsaaminen.

#### **Hyvin harvinainen**

- pienentynyt B12-vitamiinin pitoisuus. Tämä saattaa aiheuttaa anemiaa (punasolujen määrän väheneminen)
- maksan toimintahäiriöt
- hepatiitti (maksasairaus)
- nokkosihottuma
- ihon punoitus
- kutina.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Segluromet-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos näyttää siltä, että pakkaus on avattu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Segluromet sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat ertugliflotsiini ja metformiini.
  - Yksi Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.
  - Yksi Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.
  - Yksi Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

- Yksi Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.
- Muut aineet ovat:
  - tabletin ydin: povidoni (K29-32) (E1201), mikrokiteinen selluloosa (E460), krospovidoni (E1202), natriumlauryylisulfaatti (E487), magnesiumstearaatti (E470b).
- Kalvopäällyste:
  - Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletti ja Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletti: hypromelloosi (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), karnaubavaha (E903).
  - Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletti ja Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletti: hypromelloosi (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha (E903).

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- Segluromet 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat beigen värisiä ja soikeita, kooltaan 18 x 10 mm, ja niissä on toisella puolella merkintä ”2.5/850” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.
- Segluromet 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanpunaisia ja soikeita, kooltaan 19,1 x 10,6 mm, ja niissä on toisella puolella merkintä ”2.5/1000” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat tummanruskeita ja soikeita, kooltaan 18 x 10 mm, ja niissä on toisella puolella merkintä ”7.5/850” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.
- Segluromet 7,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat punaisia ja soikeita, kooltaan 19,1 x 10,6 mm, ja niissä on toisella puolella merkintä ”7.5/1000” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Segluromet on Alu/PVC/PA/Alu-läpipainolevyissä. Pakkauskoot: 14, 28, 56, 60, 168 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia läpipainolevyissä, joissa ei ole repäisykohtaa, kerrannaispakkaus 196 (4 x 49) kalvopäällysteistä tablettia läpipainolevyissä, joissa ei ole repäisykohtaa, ja 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina läpipainolevyihin, joissa on repäisykohta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
 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 BVBA/SPRL  
 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 2612)  
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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>