

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes
Segluromet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Segluromet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertugliflozīna (*ertugliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrochlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertugliflozīna (*ertugliflozinum*) un 1 000 mg metformīna hidrochlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Segluromet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertugliflozīna (*ertugliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrochlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertugliflozīna (*ertugliflozinum*) un 1 000 mg metformīna hidrochlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Segluromet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Bēšas, 18 x 10 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "2.5/850" vienā pusē un gludas otrā pusē.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

Rozā, 19,1 x 10,6 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "2.5/1000" vienā pusē un gludas otrā pusē.

Segluromet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Tumši brūnas, 18 x 10 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "7.5/850" vienā pusē un gludas otrā pusē.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

Sarkanās, 19,1 x 10,6 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "7.5/1000" vienā pusē un gludas otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Segluromet indicēts pieaugušo ar 2. tipa cukura diabētu ārstēšanai kā papildlīdzeklis diētai un fiziskām aktivitātēm:

- pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts, lietojot tikai maksimālo panesamo metformīna devu;
- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai pacientiem, kas netiek pietiekami kontrolēti ar metformīnu un šīm zālēm;
- pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar ertugliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā.

Pētījumu rezultātus par terapiju kombināciju, kā arī informāciju par ietekmi uz glikēmijas kontroli, kardiovaskulārajiem notikumiem un pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normāliem nieru darbības rādītājiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] ≥ 90 ml/min)

Ieteicamā deva ir viena tablete divreiz dienā. Deva jānosaka individuāli, pamatojoties uz pacienta pašreizējo ārstēšanas shēmu, tās efektivitāti un panesamību, lietojot ieteicamo dienas devu — 5 mg vai 15 mg ertugliflozīna, vienlaikus nepārsniedzot maksimālo ieteicamo metformīna dienas devu.

Pacientiem ar šķidruma zudumu pirms Segluromet lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts ar metformīnu (monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai)

Ieteicama tāda Segluromet sākuma deva, kas nodrošina 2,5 mg ertugliflozīna divreiz dienā (5 mg dienā) un jau lietotajai devai līdzīgu metformīna devu. Pacientiem, kuri panes ertugliflozīna kopējo dienas devu 5 mg, ja nepieciešama papildu glikēmijas kontrole, devu var palielināt līdz kopējai ertugliflozīna dienas devai 15 mg.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām ertugliflozīna un metformīna tabletēm

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām ertugliflozīna tabletēm (kopējā dienas deva 5 mg vai 15 mg) un metformīna tabletēm uz Segluromet lietošanu, jāsaņem tāda pati ertugliflozīna un metformīna dienas deva, kāda jau tiek lietota, vai tuvākā terapeitiski atbilstošā metformīna deva.

Ja Segluromet lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja aizmirsts lietot vienu šo zāļu devu, pacientam tā jālieto, tiklīdz viņš par to atceras. Pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot divas Segluromet devas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacienti ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šīs zāles nav ieteicams sākt lietot pacientiem, kuriem GFĀ ir mazāks par 45 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā ertugliflozīna glikēmiju pazeminošā efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir samazināta un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, iespējams, tās nav, tad, ja nepieciešama turpmāka glikēmijas kontrole, jāapsver citu antihiperģlikēmisko līdzekļu pievienošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2 – 3 dienas devās. Pacienti ar GFĀ <60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejams atbilstoša stipruma Segluromet, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

<u>GFĀ ml/min</u>	<u>Metformīns</u>	<u>Ertugliflozīns</u>
60-89	<i>Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg. Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.</i>	<i>Maksimālā dienas deva ir 15 mg. Uzsākt ar 5 mg devu. Titrēt līdz 15 mg, ja nepieciešams glikēmijas kontrolei.</i>
45-59	<i>Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.</i>	<i>Maksimālā dienas deva ir 15 mg. Uzsākt ar 5 mg devu. Titrēt līdz 15 mg, ja nepieciešams glikēmijas kontrolei.</i>
30-44	<i>Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.</i>	<i>Lietošanas uzsākšana nav ieteicama.</i>
< 30	<i>Metformīns ir kontrindicēts.</i>	<i>Lietošana nav ieteicama.</i>

Aknu darbības traucējumi

Segluromet ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem ir lielāka pavājinātas nieru darbības iespējamība. Tā kā pēc ertugliflozīna lietošanas uzsākšanas var rasties nieru darbības traucējumi un zināms, ka būtisks daudzums metformīna izdalās caur nierēm, gados vecākiem cilvēkiem Segluromet jālieto piesardzīgi. Lai veicinātu ar metformīnu saistītas laktacidozes novēršanu, regulāri jākontrolē nieru darbība, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāņem vērā nieru darbības rādītāji un šķidrums zuduma risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Segluromet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Segluromet jālieto iekšķīgi divreiz dienā ēšanas laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības. Rīšanas grūtību gadījumā tableti drīkst salauzt vai sasmalcināt, jo tā ir tūlītējas iedarbības zāļu forma.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- jebkāda veida akūta metaboliskā acidoze (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze [DKA]);
- diabētiska prekoma;
- smaga nieru mazspēja (GFĀ mazāks par 30 ml/min), nieru slimība galējā stadijā (NSGS) vai pacientiem, kuriem veic dialīzi (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūts stāvoklis ar potenciālu izmainīt nieru funkciju, piemēram:
 - dehidratācija;
 - smaga infekcija;
 - šoks;
- akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēja,
 - nesens bijis miokarda infarkts,
 - šoks;
- aknu darbības traucējumi;
- akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Segluromet nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu. Tas šiem pacientiem var palielināt diabētiskās ketoacidozes (DKA) risku.

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības akūtas pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā, notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (stipras vemšanas, caurejas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc, un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var akūti ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem [NPL]). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kuras var izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35),

paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecība.

Jodu saturošu kontrastvielu lietošana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra lietošana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Segluromet lietošana jāpārtrauc pirms attēldiagnostikas procedūras vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta, un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktus).

Nieru darbības traucējumi

Ertugliflozīna efektivitāte saistībā ar glikēmijas kontroli ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem efektivitāte saistībā ar glikēmijas kontroli ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās var nebūt vispār (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Segluromet nedrīkst sākt lietot pacientiem, kuriem GFĀ ir mazāks par 45 ml/min. Segluromet lietošana jāpārtrauc, ja GFĀ pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min.

GFā jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem GFĀ ir mazāks par 60 ml/min, nieru darbības rādītāji jānosaka biežāk. Metformīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuriem GFĀ ir < 30 ml/min, un tā lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja ir konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kirurgiskās operācijas

Segluromet lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc ķirurģiskas operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

Hipotensija/šķidruma zudums

Ertugliflozīns izraisa osmotisku diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā šķidruma zudumu, tādēļ pēc tam, kad sāka Segluromet lietošana, var rasties simptomātiska hipotensija (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ mazāks par 60 ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrenss (CrCl) ir mazāks par 60 ml/min), gados vecākiem cilvēkiem (≥65 gadi), pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, vai pacientiem, kuri lieto antihipertensīvos līdzekļus un kuriem anamnēzē ir hipotensija. Pirms tiek sāka Segluromet lietošana, jānovērtē un, ja nepieciešams, jākorrigē šķidruma statuss. Pēc terapijas uzsākšanas jāraugās, vai nerodas attiecīgas pazīmes un simptomi.

Ertugliflozīns tam piemītošā darbības mehānisma dēļ ierosina osmotisku diurēzi, paaugstina kreatinīna koncentrāciju serumā un samazina aGFĀ. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kreatinīna koncentrācijas serumā pieaugums un aGFĀ samazinājums bija izteiktāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientiem, kuri lieto ertugliflozīnu, ir slimības, kuru dēļ iespējams šķidruma zudums (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi uzraudzīt šķidruma statusu (piemēram, veicot fiziskus izmeklējumus, mērot asinsspiedienu un veicot laboratoriskas pārbaudes, tai skaitā nosakot hematokrīta vērtību) un elektrolītu līmeni. Līdz šķidruma zuduma koriģēšanai ieteicams uz laiku pārtraukt terapiju.

Diabētiskā ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas ziņots par retiem DKA gadījumiem, tai skaitā par dzīvībai bīstamiem gadījumiem un gadījumiem ar letālu iznākumu, kas radušies pacientiem, kuri lietojuši nātrija-glikozes ko-transportproteīna-2 (SGLT2; *sodium glucose co-transporter-2*)

inhibitorus, arī ertugliflozīnu. Vairākos gadījumos šāds stāvoklis izpaudās atipiski, ar tikai mēreni paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs zem 14 mmol/l (250 mg/dl). Nav zināms, vai lielāka DKA iespējamība ir tad, ja lieto lielākas ertugliflozīna devas.

DKA risks jāņem vērā nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, sāpju vēderā, pārmērīgi stipru slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apmulsuma, neparasta noguruma vai miegainības, gadījumā. Ja pacientiem rodas šādi simptomi, nekavējoties jāpārbauda, vai nav ketoacidozes, neatkarīgi no glikozes koncentrācijas asinīs.

Ja ir aizdomas par DKA vai tā tiek diagnosticēta, Segluomet lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni. Ketonvielu līmeni vēlams noteikt asinīs, nevis urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, Segluomet terapiju drīkst atsākt.

Pirms tiek sākota Segluomet lietošana, jāizvērtē, vai pacienta anamnēzē nav faktoru, kas varētu radīt noslieci uz ketoacidozi.

Pie pacientiem, kuriem varētu būt lielāks DKA risks, pieder pacienti ar zemām bēta šūnu funkcionālajām rezervēm (piemēram, pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir zems C peptīda līmenis vai latents autoimūns diabēts pieaugušā vecumā (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA), vai pacienti, kuriem anamnēzē ir pankreatīts), pacienti ar tādām slimībām, kuru rezultātā tiek ierobežota barības uzņemšana vai rodas smaga dehidratācija, pacienti, kuriem ir samazinātas insulīna devas, kā arī pacienti, kuriem akūtas saslimšanas, ķirurģiskas operācijas vai alkohola lietošanas dēļ ir nepieciešams lielāks insulīna daudzums. SGLT2 inhibitori šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kuriem iepriekš SGLT2 inhibitora lietošanas laikā bijusi DKA, terapiju ar SGLT2 inhibitoriem nav ieteicams atsākt, ja vien netiek identificēts un koriģēts cits pārliecinošs veicinošais faktors.

Segluomet drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, nav pierādīta, un Segluomet nedrīkst lietot 1. tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanai. Ierobežoti dati no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka, lietojot SGLT2 inhibitorus pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, bieži rodas DKA.

Apakšējo ekstremitāšu amputācija

Ilgstošā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), kurā piedalījās 2. tipa cukura diabēta pacienti ar diagnosticētu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību, ziņots, ka netraumatisku apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu sastopamība bija 2% (0,57 gadījumi uz 100 pacientgadiem), 2,1% (0,60 gadījumi uz 100 pacientgadiem) un 1,6% (0,47 gadījumi uz 100 pacientgadiem) ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupā. Pēc 5 mg un 15 mg ertugliflozīna devu lietošanas apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumu sastopamība bija attiecīgi 0,75 un 0,96 gadījumi, salīdzinot ar 0,74 gadījumiem uz 100 pacientgadiem pēc placebo lietošanas. Ilgstošos klīniskajos pētījumos par 2. tipa cukura diabēta ārstēšanu ar SGLT-2 inhibitoriem ir novērota apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu sastopamības palielināšanās. Nav zināms, vai tas ir saistīts ar zāļu grupai raksturīgu iedarbību. Ir būtiski konsultēt diabēta pacientus par profilaktisku pēdu kopšanu ikdienā.

Hipoglikēmija, ja vienlaicīgi lieto insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošus līdzekļus

Ja ertugliflozīnu lieto kombinācijā ar insulīnu un/vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem, kuri, kā zināms, izraisa hipoglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Segluomet, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Ertugliflozīns palielina dzimumorgānu sēnīšu infekciju risku. Pētījumos ar SGLT2 inhibitoriem lielāka dzimumorgānu sēnīšu infekciju rašanās iespējamība bija pacientiem, kuriem anamnēzē bija dzimumorgānu sēnīšu infekcijas, un vīriešiem, kuriem nebija veikta apgraizīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti atbilstoši jānovēro un jāārstē.

Urīnceļu infekcijas

Glikozes izvadīšana ar urīnu var būt saistīta ar palielinātu urīnceļu infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ertugliflozīna lietošanas pārtraukšana uz laiku ir jāapsver, ārstējot pielonefrītu vai urosepsi.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fasciīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem. Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējošā fasciīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Segluomet lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska brūču tīrīšana).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts šķidrums zuduma un nieru darbības traucējumu risks. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu, bija lielāka ar šķidrums zudumu saistītu blakusparādību sastopamība nekā jaunākiem pacientiem. Ar metformīnu saistītas laktacidozes risks palielinās līdz ar pacienta vecumu, jo gados vecākiem pacientiem ir lielāka aknu, nieru vai sirds darbības traucējumu iespējamība nekā jaunākiem pacientiem. Ilgstošā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā VERTIS CV šo zāļu drošums un efektivitāte 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija līdzīga tai, kas novērota par 65 gadiem jaunākiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Gados vecākiem pacientiem nieru darbība jāvērtē biežāk.

Sirds mazspēja

Ertugliflozīna klīniskajos pētījumos nav iegūta pieredze par tā lietošanu pacientiem, kam ir IV klases sirds mazspēja pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā ertugliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto Segluomet, tiks konstatēta glikoze urīnā. Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai jāizmanto citas metodes.

Mijiedarbība ar 1,5 anhidroglucitola (1,5 AG) testu

Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai nav ieteicams izmantot 1,5 AG testu, jo pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitoru saturošas zāles, 1,5 AG mērījumi ir neuzticami. Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai jāizmanto citas metodes.

B₁₂ vitamīna deficīts

Metformīns var pazemināt B₁₂ vitamīna līmeni serumā. Pazemināta B₁₂ vitamīna līmeņa risks pieaug līdz ar metformīna devas vai terapijas ilguma palielināšanu un/vai pacientiem ar zināmiem riska faktoriem, kas izraisa B₁₂ vitamīna deficītu. Aizdomu par B₁₂ vitamīna deficītu gadījumā (piemēram, anēmijas vai neiropātijas gadījumā), ir jānovēro B₁₂ vitamīna līmenis serumā. Pacientiem ar B₁₂ vitamīna deficīta riska faktoriem var būt nepieciešama periodiska B₁₂ vitamīna līmeņa novērošana. Ārstēšana ar metformīnu jāturpina tik ilgi, kamēr tā ir panesama, nav kontrindicēta un kamēr tiek sniegta atbilstoša koriģējoša B₁₂ vitamīna deficīta ārstēšana saskaņā ar spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar Segluromet nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar katru no Segluromet aktīvajām vielām ertugliflozīnu un metformīnu atsevišķi.

Ertugliflozīns

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Ertugliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu diurētisko iedarbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, izraisa hipoglikēmiju. Ja ertugliflozīnu lieto kombinācijā ar insulīnu un/vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem, tas var palielināt hipoglikēmijas risku. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Segluromet, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku

Ertugliflozīna primārais klīrensa mehānisms ir metabolisms, ko nodrošina UGT1A9 un UGT2B7.

Veselām personām veiktie mijiedarbības pētījumi, kuros izmantots vienas devas plānojums, liecina, ka ertugliflozīna farmakokinētiku neizmaina sitagliptīns, metformīns, glimepirīds un simvastatīns.

Lietojo vairākas rifampicīna (uridīna-5'-difosfo-glikuroniltransferāzes [UGT] un citohroma P450 [CYP] induktora) devas, ertugliflozīna laukums zem plazmas koncentrācijas – laika līknes (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) samazinās attiecīgi par 39% un 15%. Šādu kopējās iedarbības samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, tāpēc devas koriģēšana netiek ieteikta. Klīniski nozīmīga ietekme, lietojot kopā ar citiem induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu), nav paredzama.

UGT inhibitoru ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku nav pētīta klīniski, bet potenciāla ertugliflozīna darbības pastiprināšanās UGT inhibīcijas dēļ nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

Ertugliflozīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Veseliem brīvprātīgajiem veiktie mijiedarbības pētījumi liecina, ka ertugliflozīnam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz sitagliptīna, metformīna vai glimepirīda farmakokinētiku.

Simvastatīna un ertugliflozīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā attiecīgi par 24% un 19% palielinājās simvastatīna AUC un C_{max} un attiecīgi par 30% un 16% palielinājās simvastatīna skābes AUC un C_{max} . Simvastatīna un simvastatīna skābes līmeņa nelielā pieauguma mehānismi nav zināmi, un ertugliflozīna izraisīta organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibīcija nav iesaistīta. Šādu pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Metformīns

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumā.

Jodu saturošas kontrastvielas

Segluromet lietošana jāpārtrauc pirms attēldiagnostikas procedūras vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta, un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kombinācijas, ar kurām jāievēro piesardzība lietošanā

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it īpaši cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Organiskās katjonu transportvielas (OKT)

Metformīns ir abu transportvielu – gan OKT1, gan OKT2 substrāts.

Metformīna vienlaicīga lietošana ar

- OKT1 inhibitoriem (piemēram, verapamilu) var samazināt metformīna efektivitāti;
- OKT1 induktoriem (piemēram, rifampicīnu) var palielināt metformīna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un metformīna efektivitāti;
- OKT2 inhibitoriem (piemēram, cimetidīnu, dolutegravīru, ranolazīnu, trimetoprimu, vandetanību, izavukonazolu) var samazināt metformīna elimināciju caur nierēm un, tādējādi, izraisīt metformīna koncentrācijas palielināšanos plazmā;
- gan OKT1, gan OKT2 inhibitoriem (piemēram, krizotinību, olaparību) var mainīt metformīna efektivitāti un tā elimināciju caur nierēm.

Tāpēc, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar metformīnu, ieteicams ievērot piesardzību, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo metformīna koncentrācija plazmā var palielināties. Ja nepieciešams, var apsvērt metformīna devas pielāgošanu, jo OKT inhibitori/induktori var mainīt metformīna efektivitāti.

Glikokortikoīdiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta 2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, citu zāļu terapijas laikā un pēc tās beigām jākorrigē antihiperglikēmisko zāļu deva.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par Segluromet lietošanu grūtniecēm nav.

Ierobežots daudzums datu liecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm nav saistīta ar palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par ertugliflozīna lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pamatojoties uz pētījumu ar dzīvniekiem rezultātiem, ertugliflozīns var ietekmēt nieru attīstību un nobriešanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Segluromet nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Informācijas par ertugliflozīna klātbūtni cilvēka pienā un tā ietekmi uz zīdaiņiem vai piena veidošanos nav. Metformīns ir atrodams cilvēka krūts pienā. Ertugliflozīns un metformīns ir atrodami žurku mātišu pienā. Ertugliflozīns ietekmēja zīdītus žurku mazuļus.

Jaunām, ar ertugliflozīnu ārstētām žurkām novērota ar farmakoloģisko darbību saistīta ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā cilvēka nierēs nobriest *in utero* un pirmo 2 dzīves gadu laikā, kad iespējama saskare ar šo vielu barošanas ar krūti ceļā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Segluromet nedrīkst lietot laikā, kamēr baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Segluromet ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ertugliflozīna vai metformīna ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Segluromet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Segluromet lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, ortostatiska reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ertugliflozīns un metformīns

Vienlaikus lietota ertugliflozīna un metformīna drošums vērtēts 1 083 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri 26 nedēļu garumā lietojuši to divos ar placebo kontrolētos pētījumos: par ertugliflozīnu kā papildus metformīnam lietotu terapiju un par ertugliflozīnu kā papildus sitagliptīnam un metformīnam lietotu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevēlamo blakusparādību sastopamība un veids šajos divos pētījumos bija līdzīgs ar ertugliflozīnu un metformīnu monoterapijā novērotajām nevēlamajām blakusparādībām, kā aprakstīts turpmāk 1.tabulā.

Ertugliflozīns

Ertugliflozīna drošums un panesība ir vērtēta septiņos ar placebo vai ar aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās 3 409 2. tipa cukura diabēta pacienti, kas tika ārstēti ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām, turklāt ertugliflozīna drošums un panesība 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar diagnosticētu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību ir vērtēta pētījumā VERTIS CV

(skatīt 5.1. apakšpunktu), kurā piedalījās 5 493 pacienti, kas vidēji 2,9 gadus tika ārstēti ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām.

Ar placebo kontrolētos pētījumos iegūto datu apkopojums

Primāro drošuma novērtējumu veica, apkopojot trīs 26 nedēļas ilgu, ar placebo kontrolētu pētījumu datus. Vienā pētījumā ertugliflozīnu lietoja monoterapijā, bet divos pētījumos — kā papildu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šie dati atspoguļo ertugliflozīna ietekmi 1 029 pacientiem, kuri to lietoja vidēji aptuveni 25 nedēļas. Pacienti saņēma ertugliflozīnu 5 mg devā (N=519), ertugliflozīnu 15 mg devā (N=510) vai placebo (N=515) vienreiz dienā.

Biežākās klīnisko pētījumu programmas laikā ziņotās nevēlamās blakusparādības bija urīnceļu infekcijas, vulvovagināla sēnīšu infekcija un citas sieviešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas. Retos gadījumos radās smaga DKA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK), katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Blakusparādības, kas novērotas ar placebo un ar ar aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmu klase Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Urīnceļu infekcijas ^{†,1} Vulvovagināla sēnīšu infekcija un citas sieviešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas ^{*,†,1}
Bieži	<i>Candida</i> balanīts un citas vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas ^{*,†,1}
Nav zināmi	Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Hipoglikēmija ^{*,†,1} , B ₁₂ vitamīna samazināšanās/deficīts ^{*,2}
Reti	DKA ^{*,†,1}
Ļoti reti	Laktacidoze ^{*,2}
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Garšas traucējumi ²
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Šķidrums zudums ^{*,†,1}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^{§,2}
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts ² , aknu funkcionālo rādītāju novirzes ²
Ādas un zemādas audu bojājumi	

Ļoti reti	Apsārtums ² , nieze ² , nātrene ²
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Pastiprināta urinēšana ^{¶,1}
Retāk	Dizūrija ¹ , paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/ samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums ^{†,1}
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži	Vulvovagināla nieze ¹
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Slāpes ^{#,1}
Izmeklējumi	
Bieži	Izmainīta lipīdu koncentrācija serumā ^{p,1} , paaugstināts hemoglobīna līmenis ^{β,1} , paaugstināta urīnvielas slāpekļa koncentrācija ^{ā,1}

¹ Nevēlamas blakusparādības, lietojot ertugliflozīnu.

² Nevēlamas blakusparādības, lietojot metformīnu.

* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

† Papildu informāciju skatīt turpmākajās rindkopās.

§ Gremošanas trakta simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums, visbiežāk attīstās terapijas sākumā un lielākajā daļā gadījumu pāriet spontāni.

¶ Ietver pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, poliūriju, palielinātu urīna daudzumu un niktūriju.

Ietver slāpes un polidipsiju.

^p Lietojot ertugliflozīnu 5 mg devā un ertugliflozīnu 15 mg devā, salīdzinot ar placebo, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) līmeņa vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 5,8% un 8,4%, salīdzinot ar 3,2%; kopējam holesterīnam tās bija attiecīgi 2,8% un 5,7%, salīdzinot ar 1,1%, tomēr, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīnam (ABL-H) 6,2% un 7,6%, salīdzinot ar 1,9%. Lietojot ertugliflozīnu 5 mg devā un ertugliflozīnu 15 mg devā, salīdzinot ar placebo, triglicerīdu procentuālā mediāna salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi -3,9% un -1,7%, salīdzinot ar 4,5%.

^β To pētāmo personu īpatsvars, kuriem hemoglobīna līmenis palielinājās vismaz par 1 vienību, > 2,0 g/dl, bija lielāks 5 mg un 15 mg ertugliflozīna grupās (attiecīgi 4,7% un 4,1%), salīdzinot ar placebo grupu (0,6%).

^ā To pētāmo personu īpatsvars, kuriem urīnvielas slāpekļa koncentrācijas asinīs (AUS) vērtības pieaugums $\geq 50\%$ palielinājās, un vērtība > ULN, bija skaitliski lielāka 5 mg ertugliflozīna grupā un augstāka 15 mg grupā (attiecīgi 7,9% un 9,8%) salīdzinājumā ar placebo grupu (5,1 %).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ertugliflozīns

Šķidrums zudums

Ertugliflozīns izraisa osmotisko diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā šķidrums daudzuma samazināšanos un ar šķidrums zudumu saistītas nevēlamās blakusparādības. Ar placebo kontrolētajos pētījumos ar šķidrums zudumu saistīto nevēlamo blakusparādību (dehidratācijas, ortostatiskā reiboņa, pirmsģīboņa stāvokļa, samaņas zuduma, hipotensijas un ortostatiskas hipotensijas) sastopamība bija neliela (<2%) un ertugliflozīna un placebo grupās būtiski neatšķīrās. Plašākā 3. fāzes pētījumu apkopojumā apakšgrupu analizēs pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija <60 ml/min/1,73 m², pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, un pētāmajām personām, kuras saņēma diurētisko līdzekļu terapiju, šķidrums zuduma sastopamība ertugliflozīna grupās salīdzinājumā ar salīdzinājuma grupu bija lielāka (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija <60 ml/min/1,73 m², sastopamība ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un salīdzinājuma zāļu grupā bija attiecīgi 5,1%, 2,6% un 0,5%, bet pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija no 45 līdz <60 ml/min/1,73 m², sastopamība bija attiecīgi 6,4%, 3,7% un 0%.

Hipoglikēmija

Placebo kontrolētu klīnisko pētījumu datu apkopojumā, dokumentētas hipoglikēmijas biežums pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu 5 mg un 15 mg devā (5% un 4,5%) salīdzinājumā ar placebo (2,9%) pieauga. Šajā populācijā smagas hipoglikēmijas sastopamība katrā no grupām bija 0,4%. Ertugliflozīnu lietojot monoterapijā, hipoglikēmijas sastopamība bija 2,6% abās ertugliflozīna grupās un 0,7% placebo grupā. Lietojot papildus metformīnam, hipoglikēmijas sastopamība ertugliflozīna 5 mg grupā bija 7,2%, ertugliflozīna 15 mg grupā bija 7,8% un placebo grupā bija 4,3%.

Kad ertugliflozīnu lietoja papildus metformīnam un salīdzināja ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm, sulfonilurīnvielas grupas zāļu grupā hipoglikēmijas sastopamība (27%) bija lielāka nekā ertugliflozīna grupās (5,6% un 8,2%, lietojot attiecīgi 5 mg un 15 mg ertugliflozīna).

VERTIS CV apakšpētījumos, kuru laikā ertugliflozīns tika pievienots insulīnam (kopā ar metformīnu vai bez tā), dokumentētas hipoglikēmijas sastopamība, lietojot 5 vai 15 mg ertugliflozīna devas vai placebo, bija attiecīgi 39,4%, 38,9% un 37,5%. Kad ertugliflozīns tika pievienots sulfonilurīnvielas atvasinājuma shēmai, hipoglikēmijas sastopamība, lietojot 5 vai 15 mg ertugliflozīna devas vai placebo, bija attiecīgi 7,3%, 9,3% un 4,2%. Kad ertugliflozīns tika pievienots metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombinācijas shēmai, hipoglikēmijas sastopamība, lietojot 5 vai 15 mg ertugliflozīna devas vai placebo, bija attiecīgi 20%, 26,5% un 14,5%.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri kā pamata terapiju lietoja insulīna preparātus, sulfonilurīnvielas atvasinājumu grupas zāles vai meglitinīdu grupas zāles, dokumentētas hipoglikēmijas sastopamība, ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupā bija attiecīgi 36%, 27% un 36% (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Diabētiskā ketoacidoze

Pētījumā VERTIS CV ketoacidoze tika konstatēta 19 (0,3%) ar ertugliflozīnu ārstētajiem pacientiem un 2 (0,1%) placebo saņēmušajiem pacientiem. Septiņos citos 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīna izstrādes programmā ketoacidoze tika konstatēta 3 (0,1%) pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu, un 0 (0%) pacientiem, kuri lietoja salīdzinājuma zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums un ar nierēm saistīti notikumi

Turpinot ārstēšanu, sākotnēji palielinātā vidējā kreatinīna koncentrācija un samazinātā vidējā aGFĀ vērtība parasti bija pārejošas. Pacientiem, kuriem sākotnēji bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, bija lielākas vidējās izmaiņas, kas 26. nedēļā nebija atgriezušās līdz sākotnējai vērtībai; šīs izmaiņas izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pētījumā VERTIS CV ārstēšana ar ertugliflozīnu bija saistīta ar vidējā aGFĀ sākotnēju samazināšanos (6. nedēļā par 2,7, 3,8 un 0,4 ml/min/1,73 m² attiecīgi ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupā), bet pēc tam atjaunojās sākotnējais aGFĀ. Ilgstoša ārstēšanas turpināšana ar ertugliflozīnu, salīdzinot ar placebo lietošanu, bija saistīta ar lēnāku aGFĀ samazināšanos (līdz 260. nedēļai).

Pētījumā VERTIS CV ar nierēm saistīto nevēlamo blakusparādību (piemēram, akūtu nieru bojājumu, nieru darbības traucējumu un akūta stāvokļa pirms nieru mazspējas) sastopamība bija attiecīgi 4,2%, 4,3% un 4,7% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem kopējā populācijā un attiecīgi 9,7%, 10% un 10,2% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem, kuriem aGFĀ bija 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m².

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Datu apkopojumā par trim ar placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem sievietēm dzimumorgānu sēnīšu infekcijas (piemēram, dzimumorgānu kandidoze, dzimumorgānu sēnīšu infekcija, maksts infekcija, vulvīts, vulvovagināla kandidoze, vulvovagināla sēnīšu infekcija, vulvovaginīts) radās attiecīgi 9,1%, 12% un 3% sievietēm, kuras lietoja ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo. Terapija sievietēm dzimumorgānu sēnīšinfekciju dēļ tika pārtraukta attiecīgi 0,6% un 0% pacientēm, kuras lietoja ertugliflozīnu vai placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tajā pašā datu apkopojumā vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas (piemēram, *Candida* balanīts, balanopostīts, dzimumorgānu infekcija, dzimumorgānu sēnīšu infekcija) radās attiecīgi 3,7%, 4,2% un 0,4% vīriešu, kuri lietoja ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo. Vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas biežāk radās vīriešiem, kuriem nebija veikta apgraizīšana. Terapija vīriešiem dzimumorgānu sēnīšu infekciju dēļ tika pārtraukta attiecīgi 0,2% un 0% pacientu, kuri lietoja ertugliflozīnu vai placebo. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Pētījumā VERTIS CV urīnceļu infekcijas radās attiecīgi 12,2%, 12% un 10,2% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem. Nopietnu urīnceļu infekciju sastopamība bija attiecīgi 0,9%, 0,4% un 0,8% ar 5 vai 15 mg ertugliflozīna devām ārstētajiem vai placebo saņēmušajiem pacientiem.

Septiņos citos 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīna izstrādes programmā urīnceļu infekciju sastopamība bija 4% un 4,1% attiecīgi 5 un 15 mg ertugliflozīna devu grupā un 3,9% placebo grupā. Lielākā daļa gadījumu bija viegli vai vidēji smagi, un par nopietniem gadījumiem nav ziņots.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Segluromet pārdozēšanas gadījumā jāveic ierastie atbalstošie pasākumi (piemēram, jāizvada neuzsūkusies masa no kuņģa-zarnu trakta, jānodrošina klīniska uzraudzība un jāveic atbalstoša ārstēšana) atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa.

Ertugliflozīns

Veseliem cilvēkiem lietojot līdz pat 300 mg lielas vienreizējas perorālas devas un vairākas līdz 100 mg lielas devas katru dienu 2 nedēļas, netika novērota nekāda ertugliflozīna toksicitāte. Nekonstatēja nekādus iespējamus akūtus simptomus un pārdozēšanas pazīmes. Ertugliflozīna izvadīšana ar hemodialīzi nav pētīta.

Metformīns

Ir notikusi metformīna hidrohlorīda pārdozēšana, arī gadījumi, kad lietots vairāk par 50 g. Aptuveni 10% gadījumu ziņots par hipoglikēmiju, taču cēloņsakarība ar metformīna hidrohlorīdu nav apstiprināta. Aptuveni 32% metformīna pārdozēšanas gadījumu ziņots par laktacidozi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Laktacidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Metformīnu var izvadīt dialīzes ceļā, un labas hemodinamikas apstākļos klīrens ir līdz 170 ml/min. Tādēļ uzkrātā metformīna izvadīšanai no organisma pacientiem, par kuriem ir aizdomas, ka notikusi metformīna pārdozēšana, lietderīga var būt hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošu zāļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD23.

Darbības mehānisms

Segluromet ir kombinācija, kas paredzēta glikēmijas kontroles uzlabošanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un ko veido divi pret paaugstinātu glikozes līmeni darbojošies līdzekļi, kuriem piemīt savstarpēji papildinošs darbības mehānisms: SGLT2 inhibitors ertugliflozīns un biguanīdu grupas līdzeklis metformīna hidrohlorīds.

Ertugliflozīns

SGLT2 ir galvenais transporta proteīns, kas nodrošina glikozes uzsūkšanos atpakaļ asinsritē no glomerulārā filtrāta. Ertugliflozīns ir spēcīgs, selektīvs un atgriezenisks SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, ertugliflozīns samazina filtrētās glikozes atpakaļuzsūkšanos nierēs un pazemina nieru glikozes sliekšni, tādējādi palielinot glikozes izvadīšanu ar urīnu.

Metformīns

Metformīns ir antihiperglikēmiskais līdzeklis, kas uzlabo glikozes toleranci pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, pazeminot gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tā farmakoloģiskās darbības mehānisms ir atšķirīgs kā citu grupu perorāli lietojamiem antihiperglikēmiskajiem līdzekļiem. Metformīns samazina glikozes veidošanos aknās, samazina glikozes uzsūkšanos zarnās un uzlabo insulīna jutīgumu, veicinot perifērisku glikozes uzņemšanu un utilizāciju. Atšķirībā no sulfonilurīnvielas grupas zālēm, metformīns neizraisa hipoglikēmiju ne pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, ne veselīgiem indivīdiem, izņemot īpašos apstākļos (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā arī neizraisa hiperinsulēmiju. Lietojot metformīna terapiju, insulīna sekrēcija saglabājas nemainīga, savukārt insulīna līmenis tukšā dūšā un plazmas insulīna atbildes reakcija dienas laikā faktiski var samazināties.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ertugliflozīns

Glikozes izvadīšana ar urīnu un urīna tilpums

Veselām pētāmajām personām un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc vienreizējas un vairāku ertugliflozīna devu lietošanas novērots no zāļu devas atkarīgs ar urīnu izvadītās glikozes daudzuma pieaugums. Devas-atbildes reakcijas modeļi liecina, ka ertugliflozīna 5 mg un 15 mg devas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ļauj panākt gandrīz maksimālu glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIAR), nodrošinot attiecīgi 87% un 96% no maksimālās inhibīcijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Neatņemamas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas sastāvdaļas ir gan glikēmijas kontroles uzlabošana, gan kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazināšana.

Glikēmijas kontrole

Ertugliflozīna un metformīna kombinācijas efektivitāte saistībā ar glikēmiju un drošums tika pētīti 4 daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo un aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos, kuros piedalījušies 3 643 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. Četros pētījumos pacientu dalījums pēc rases bija šāds: no 66,2% līdz 80,3% piederēja baltajai rasei, no 10,6% līdz 20,3% — aziātu rasei, no 1,9% līdz 10,3% — melnajai rasei un no 4,5% līdz 7,4% — citām grupām. Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes pacienti veidoja no 15,6% līdz 34,5% no populācijas. Pacientu vidējais vecums šajos četros pētījumos bija no 55,1 līdz 59,1 gadiem (diapazons no 21 līdz 86 gadiem); no 15,6% līdz 29,9% pacientu bija ≥ 65 gadi, un no 0,6% līdz 3,8% pacientu bija ≥ 75 gadi.

Ertugliflozīns kā papildu terapija kombinācijā ar metformīnu

Kopumā 621 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīna monoterapiju ($\geq 1\ 500$ mg dienā), piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar metformīnu. Pacienti tika randomizēti, lai vienreiz dienā papildus pamata terapijas ar metformīnu turpināšanai lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. 26. nedēļas rezultāti ar placebo kontrolētajā pētījumā, kurā ertugliflozīnu lietoja kombinācijā ar metformīnu*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,1	8,1	8,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Ķermeņa masa (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Sākotnējā vērtība (vidējā)	84,9	85,3	84,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

[†] Mazāko kvadrātu (*least squares*, LS) vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, iepriekš lietotajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai, sākotnējai aGFĀ vērtībai, menopauzes statusam randomizācija apakšgrupā un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

[‡] $p \leq 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

[§] $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo (pamatojoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistiskās regresijas modeļa un izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošo datu vērtību vietā).

Faktoriālais pētījums ar ertugliflozīnu un sitagliptīnu kā papildu kombinēto terapiju ar metformīnu

Kopumā 1 233 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā, lai vērtētu ertugliflozīna 5 mg vai 15 mg efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar sitagliptīnu 100 mg devā un salīdzinot ar atsevišķajām sastāvdaļām. Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuru stāvokli nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīna monoterapiju ($\geq 1\ 500$ mg dienā), tika randomizēti vienā no piecām aktīvās terapijas grupām: ertugliflozīns 5 mg vai 15 mg, sitagliptīns 100 mg vai sitagliptīns 100 mg kombinācijā ar 5 mg vai 15 mg ertugliflozīna, ko lietoja vienreiz dienā, papildus turpinātai pamata terapijai ar metformīnu (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. 26. nedēļas rezultāti faktoriālajā pētījumā par ertugliflozīnu un sitagliptīnu kā papildu kombinētu terapiju, ko lieto kopā ar metformīnu, salīdzinājumā ar atsevišķi lietotām sastāvdaļām*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Sitagliptīns 100 mg	Ertugliflozīns 5 mg + sitagliptīns 100 mg	Ertugliflozīns 15 mg + sitagliptīns 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Atšķirība no sitagliptīna				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
ertugliflozīna 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
ertugliflozīna 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
(LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)					
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Ķermeņa masa (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Sākotnējā vērtība (vidējā)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Atšķirība no sitagliptīna				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)
(LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)					

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

[‡] p < 0,001 salīdzinājumā ar kontroles grupu.

[§] p < 0,001 salīdzinājumā ar atbilstošo ertugliflozīna vai sitagliptīna devu (pamatojoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistiskās regresijas modeļa, izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošu datu vērtību vietā).

Ertugliflozīns kā papildu terapija kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu

Kopumā 463 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīnu ($\geq 1\ 500$ mg dienā) un sitagliptīnu devā 100 mg vienreiz dienā, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna efektivitāti un drošumu. Pacienti tika randomizēti, lai vienreiz dienā papildus pamata terapijas ar metformīnu un sitagliptīnu turpināšanai lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. 26. nedēļas rezultāti pētījumā par papildu terapiju ar ertugliflozīnu, lietojot to kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,1	8,0	8,0
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Ķermeņa masa (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Sākotnējā vērtība (vidējā)	87,6	86,6	86,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši laikam, iepriekš lietotajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika mijiedarbībai atkarībā no ārstēšanas veida.

[‡] p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

[§] p < 0,001, salīdzinot ar placebo (pamatojoties uz koriģēto riska attiecību saistībā ar loģistiskas regresijas modeli, izmantojot daudzkārtēju trūkstošo datu vērtību iekļaušanu).

Ar aktīvu līdzekli kontrolēts pētījums, kurā ertugliflozīnu salīdzināja ar glimepirīdu, pievienojot kombinētai terapijai ar metformīnu

Kopumā 1 326 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīna monoterapiju, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 52 nedēļas ilgā, ar aktīvām salīdzinošām zālēm kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna terapijas efektivitāti un drošumu, lietojot to kombinācijā ar metformīnu. Šie pacienti, kuri saņēma metformīna monoterapiju ($\geq 1\ 500$ mg dienā), tika randomizēti, lai vienreiz dienā lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai glimepirīdu vienreiz dienā, turpinot arī pamata terapiju ar metformīnu. Glimepirīda sākuma deva bija 1 mg dienā, un to titrēja līdz maksimālajai devai 6 vai 8 mg dienā (atkarībā no katrā valstī apstiprinātās maksimālās devas) vai līdz maksimālajai panesamajai devai, vai arī titrēja uz leju, lai izvairītos no hipoglikēmijas vai to koriģētu. Glimepirīda vidējā dienas deva bija 3 mg (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Ar aktīvu līdzekli kontrolēta pētījuma 52. nedēļas rezultāti, salīdzinot ertugliflozīnu un glimepirīdu kā papildterapiju pacientiem, kuru stāvoklis nav atbilstoši kontrolēts, lietojot metformīnu*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Glimepirīds
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Sākotnējā vērtība (vidējā)	7,8	7,8	7,8
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Atšķirība no glimepirīda (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Ķermeņa masa (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Sākotnējā vērtība (vidējā)	87,9	85,6	86,8
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†])	-3,0	-3,4	0,9
Atšķirība no glimepirīda (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības koriģētas, ietverot nosacījumus par laiku, iepriekš lietotajām antihiperglikēmiskajām zālēm, sākotnējo aGFĀ un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

[‡] Līdzvērtīgums apstiprināts tad, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) augšējā robeža vidējai atšķirībai ir mazāka par 0,3%.

[§] p < 0,001 salīdzinājumā ar glimepirīdu.

Ertugliflozīns kā papildlīdzeklis kombinācijā ar insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā)

18 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta, randomizēta, dubultmaskēta daudzcentru VERTIS CV glikēmijas apakšpētījuma laikā 1 065 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem bija diagnosticēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība kopā ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (hemoglobīna A1c [HbA1c] līmeni 7–10,5 %) un kuri saņēma fona insulīnterapiju, lietojot ≥ 20 vienības insulīna dienā (59% pacientu lietoja arī $\geq 1\ 500$ mg metformīna devas), tika randomizēti 5 vai 15 mg ertugliflozīna devu vai placebo lietošanai vienu reizi dienā (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Pētījuma par ertugliflozīna papildterapiju kombinācijā ar insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā) 18. nedēļā iegūtie rezultāti par 2. tipa cukura diabēta pacientiem*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Placebo
HbA1c līmenis (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,4	8,4	8,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-0,8	-0,8	-0,2
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-0.6‡ (-0,7, -0,4)	-0.6‡ (-0,8, -0,5)	
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Ķermeņa masa (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Sākotnējā vērtība (vidējā)	93,8	92,1	93,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-1,9	-2,1	-0,2
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-1,6‡ (-2.1, -1.1)	-1,9‡ (-2,4, -1,4)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

† Mazāko kvadrātu vidējās vērtības koriģētas, ietverot nosacījumus par laiku, agrāko insulīna lietošanu, sākotnējo aGFĀ un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

‡ $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

§ $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo (pamatojoties uz koriģēto riska attiecību saistībā ar loģistiskas regresijas modeli, izmantojot daudzkārtēju trūkstošo datu vērtību iekļaušanu).

Ertugliflozīns kā papildlīdzeklis kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu

18 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta randomizēta dubultmaskēta daudzcentru VERTIS CV glikēmijas apakšpētījuma laikā 330 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem bija diagnosticēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība kopā ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c līmeni 7–10,5 %) un kuri saņēma fona terapiju, lietojot $\geq 1\ 500$ mg metformīna dienas devas un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika randomizēti 5 vai 15 mg ertugliflozīna devu vai placebo lietošanai vienu reizi dienā (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Pētījuma par ertugliflozīna papildterapiju kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu 18. nedēļā iegūtie rezultāti par 2. tipa cukura diabēta pacientiem*

	Ertugliflozīns 5 mg	Ertugliflozīns 15 mg	Placebo
HbA1c līmenis (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Sākotnējā vērtība (vidējā)	8,4	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-0,9	-1,0	-0,2
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-0,7‡ (-0,9, -0,4)	-0,8‡ (-1,0, -0,5)	
Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7%	37 (37,0)§	37 (32,7)§	15 (12,8)
Ķermeņa masa (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Sākotnējā vērtība (vidējā)	92,1	92,9	90,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība†)	-2,0	-2,4	-0,5
Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība†, 95% TI)	-1,6‡ (-2,3, -0,8)	-1,9‡ (-2,6, -1,2)	

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

† Mazāko kvadrātu vidējās vērtības koriģētas, ietverot nosacījumus par laiku, sākotnējo aGFĀ un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

‡ $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

§ $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo (pamatojoties uz koriģēto riska attiecību saistībā ar loģistiskas regresijas modeli, izmantojot daudzkārtēju trūkstošo datu vērtību iekļaušanu).

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Trijos ar placebo kontrolētos pētījumos ertugliflozīns nodrošināja statistiski ticamu glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā (*fasting plasma glucose*, FPG) vērtības samazinājumu. Lietojot ertugliflozīnu devā 5 mg un 15 mg, pret placebo koriģētais FPG vērtības samazinājums bija attiecīgi 1,92 un 2,44 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas monoterapijā, 1,48 un 2,12 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas papildus metformīnam, un 1,40 un 1,74 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas papildus metformīnam un sitagliptīnam.

Ertugliflozīna un sitagliptīna kombinācijas lietošanas rezultātā papildus metformīna terapijai tika panākts izteiktāks FPG vērtības samazinājums, salīdzinot ar sitagliptīnu vai ertugliflozīnu vieniem pašiem. Lietojot ertugliflozīnu 5 vai 15 mg devā kopā ar sitagliptīnu, pakāpeniskā FPG vērtības samazinājuma apmērs bija 0,46 un 0,65 mmol/l, salīdzinot ar ertugliflozīnu vienu pašu, un 1,02 un 1,28 mmol/l, salīdzinot ar sitagliptīnu vienu pašu.

Efektivitāte pacientiem ar sākotnējo HbA1c vērtību $\geq 9\%$

Pētījumā, kurā ertugliflozīnu lietoja kombinācijā ar metformīnu un kurā pacientiem sākotnējā HbA1c vērtība bija robežās no 7 līdz 10,5%, pret placebo koriģētais HbA1c vērtības samazinājums pacientu apakšgrupā ar sākotnējo HbA1c vērtību $\geq 9\%$, lietojot ertugliflozīnu 5 mg un 15 mg devā, bija attiecīgi 1,31% un 1,43%.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar neatbilstoši kontrolētu stāvokli, lietojot metformīnu (sākotnējā HbA1c vērtība robežās no 7,5 līdz 11%), pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā HbA1c vērtība bija $\geq 10\%$, ertugliflozīns 5 mg vai 15 mg devā kopā ar sitagliptīnu samazināja HbA1c daudzumu attiecīgi par 2,35% un 2,66%, savukārt ertugliflozīns 5 mg devā, ertugliflozīns 15 mg devā vai sitagliptīns, lietoti atsevišķi, to samazināja attiecīgi par 2,10%, 1,30% un 1,82%.

Asinsspiediens

Lietojot papildus metformīnam, ertugliflozīna 5 mg un 15 mg devas statistiski nozīmīgi samazināja sistolisko asinsspiedienu (SAS), salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi par 3.7 mmHg un 4.5 mmHg. Lietojot papildus metformīnam un sitagliptīnam, ertugliflozīna 5 mg un 15 mg devas statistiski nozīmīgi samazināja SAS, salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi par 2.9 mmHg un 3.9 mmHg.

52 nedēļas ilgā, ar aktīvām zālēm kontrolētā pētījumā par efektivitāti, salīdzinot ar glimepirīdu, SAS samazinājums bija 2,2 mmHg un 3,8 mmHg attiecīgi ertugliflozīna 5 mg un 15 mg grupās, savukārt ar glimepirīdu ārstētajiem pacientiem SAS paaugstinājās par 1,0 mmHg.

Apakšgrupu analīze

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri tika ārstēti ar ertugliflozīnu kombinācijā ar metformīnu, klīniski nozīmīgs HbA1c samazinājums tika novērots dažādās apakšgrupās, dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, rases, etniskās izcelsmes, ģeogrāfiskā reģiona, sākotnējās ķermeņa masas indeksa (KMI) vērtības, sākotnējās HbA1c vērtības un 2. tipa cukura diabēta ilguma.

Kardiovaskulārie iznākumi

Ertugliflozīna ietekme uz kardiovaskulāro risku pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar diagnosticētām aterosklerotiskām kardiovaskulārām slimībām ir vērtēta starptautiskā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā VERTIS CV par gadījumu iznākumiem. Pētījumā tika vērtēts būtisku kardiovaskulāro nevēlamo notikumu (*a major adverse cardiovascular event*, MACE) risks, salīdzinot ertugliflozīna un placebo pievienošanu un vienlaikus lietošanu ar diabēta un aterosklerotisko kardiovaskulāro slimību ārstēšanas standarta shēmām.

Tika randomizēti 8 246 pacienti (placebo grupā N = 2 747, ertugliflozīna 5 mg devu grupā N = 2 752 un ertugliflozīna 15 mg devu grupā N = 2 747), un viņu novērošanas ilguma mediāna bija trīs gadi. Pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 64 gadi, un 70% dalībnieku bija vīrieši.

Visiem pacientiem, kas piedalījās pētījumā, tā sākumā bija nepietiekami kontrolēts 2. tipa cukura diabēts (HbA1c līmenis 7% vai lielāks). Pacientu 2. tipa cukura diabēta vidējais ilgums bija 13 gadi, vidējais sākotnējais HbA1c līmenis bija 8,2%, un vidējais aGFĀ bija 76 ml/min/1,73 m². Pētījuma sākumā pacientu ārstēšanai tika izmantots vienas (32%) vai vairākas (67%) pretdiabēta zāles, ieskaitot metformīnu (76%), insulīnu (47%), sulfonilurīnvielas atvasinājumus (41%), dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitorus (11%) un glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptoru agonistus (3%).

Gandrīz visiem pacientiem (99%) pētījuma sākumā bija diagnosticētas aterosklerotiskas kardiovaskulāras slimības. Aptuveni 24% pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja. Pētījuma VERTIS CV primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam MACE (kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta jeb MI vai neletāla insulta) gadījumam.

Tika novērots, ka saistībā ar MACE ertugliflozīns ir vismaz līdzvērtīgs placebo (skatīt 8. tabulu). Rezultāti par 5 un 15 mg devu lietošanu monoterapijas veidā bija līdzīgi tiem, kas tika iegūti kombinētās lietošanas grupās.

Ar ertugliflozīnu ārstētie pacienti sirds mazspējas dēļ tika stacionēti retāk nekā placebo saņēmušie pacienti (skatīt 8. tabulu un 1. attēlu).

8. tabula. Pētījumā VERTIS CV novēroto ar MACE un to komponentiem, kā arī ar stacionēšanu sirds mazspējas dēļ saistīto rezultātu analīze*

Mērķa kritērijs [†]	Placebo (N = 2 747)		Ertugliflozīns (N = 5 499)		Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (TI) [‡]
	N (%)	Notikuma sastopamība (uz 100 persongadiem)	N (%)	Notikuma sastopamība (uz 100 persongadiem)	
MACE (KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85, 1,11)
Neletāls MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86, 1,27)
Neletāls insults	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76, 1,32)
KV nāve	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77, 1,11)
Stacionēšana sirds mazspējas dēļ[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54, 0,90)

N – pacientu skaits; TI – ticamības intervāls; KV – kardiovaskulārs; MI – miokarda infarkts.

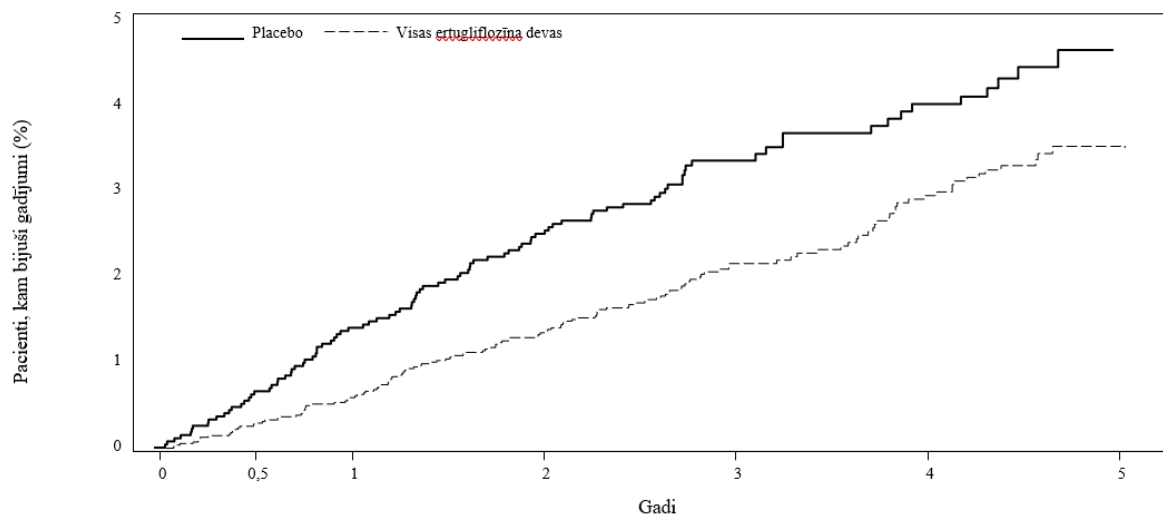
* Analizējamo datu kopa par ārstētajiem pacientiem.

[†] MACE tika vērtēti tām pētāmajām personām, kuras bija saņēmušas vismaz vienu pētāmo zāļu devu, un attiecībā uz pētāmajām personām, kuras pētāmo zāļu lietošanu bija pārtraukušas pirms pētījuma beigām, tika cenzēti gadījumi, kas bija notikuši vairāk nekā 365 dienas pēc pēdējās pētāmo zāļu devas saņemšanas. Pārējie vērtēšanas kritēriji tika analizēti, izmantojot datus par visām randomizētajām pētāmajām personām un gadījumiem, kas līdz pēdējam sazināšanās datumam radās jebkurā laikā pēc pētāmo zāļu pirmās devas saņemšanas. Kopējais pirmo gadījumu skaits tika analizēts par katru mērķa kritēriju.

[‡] MACE ir 95,6% TI, bet pārējiem mērķa kritērijiem ir norādīts 95% TI.

[#] Nevērtēja statistisko nozīmību, jo tas nebija iepriekš definēts kā secīgas testēšanas procedūras daļa.

1. attēls. Laiks līdz pirmajai stacionēšanai sirds mazspējas dēļ



	Riskam pakļautie pacienti						
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Visas ertugliflozīna devas	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojuši no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Segluomet 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Segluomet

Ir pierādīta Segluomet bioekvivalence ar vienlaikus lietotām atbilstošām ertugliflozīna un metformīna tablešu devām.

Ertugliflozīns

Vispārīgs ievads

Ertugliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir līdzīga. Lietojot 5 mg ertugliflozīna vienreiz dienā, plazmas vidējās AUC un C_{max} vērtības līdzsvara fāzē bija attiecīgi 398 ng·h/ml un 81 ng/ml, bet, lietojot 15 mg ertugliflozīna vienreiz dienā, tās bija attiecīgi 1 193 ng·h/ml un 268 ng/ml. Lietojot ertugliflozīnu vienreiz dienā, līdzsvara fāze tiek sasniegta pēc 4 - 6 dienām. Ertugliflozīna farmakokinētika nav atkarīga no laika, un pēc vairākkārtējas lietošanas tas uzkrājas plazmā līdz 10–40% apmērā.

Uzsūkšanās

Pēc 5 mg un 15 mg lielas ertugliflozīna devas vienreizējas perorālas lietošanas tukšā dūšā ertugliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā (laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai [T_{max}]) tiek sasniegta 1 stundu pēc zāļu devas lietošanas. Pēc 0,5 mg līdz 300 mg lielu vienreizēju devu lietošanas un pēc 1 mg līdz 100 mg lielu atkārtotu devu lietošanas ertugliflozīna C_{max} un AUC pieaugums plazmā ir proporcionāls devai. Ertugliflozīna absolūtā perorālā biopieejamība pēc 15 mg devas lietošanas ir aptuveni 100%.

Lietojot ertugliflozīnu kopā ar augsta tauku satura un augstas kaloritātes maltīti, ertugliflozīna C_{max} pazeminās par 29%, bet T_{max} paildzinās par 1 stundu, taču AUC salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā nemainās. Novērotā uztura ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un ertugliflozīnu drīkst lietot ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām. 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīnu lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Maltītes ar augstu tauku saturu ietekme uz ertugliflozīna un metformīna farmakokinētiku, kad šie līdzekļi lietoti Segluromet tablešu veidā, ir līdzīga tai, par kādu ziņots pēc atsevišķu tablešu lietošanas. Uzturs būtiski neietekmēja ertugliflozīna vai metformīna AUC_{inf} , taču aptuveni par 41% samazināja ertugliflozīna vidējo C_{max} un aptuveni par 29% samazināja metformīna vidējo C_{max} , salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā.

Ertugliflozīns ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) transporta molekulu substrāts.

Izkliede

Ertugliflozīna vidējais izkļiedes tilpums pēc intravenozas devas ievadīšanas līdzsvara fāzē ir 86 l. Ertugliflozīna saistīšanās apjoms ar plazmas olbaltumvielām ir 93,6%, un tas nav atkarīgs no ertugliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie plazmas olbaltumvielām nav būtiski traucēta. Koncentrācijas asinīs pret koncentrāciju plazmā attiecība ertugliflozīnam ir 0,66.

Ertugliflozīns nav organisko anjonu transporta molekulu (OAT1, OAT3), organisko katjonu transporta molekulu (OCT1, OCT2) vai organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP1B1, OATP1B3) substrāts *in vitro*.

Biotransformācija

Ertugliflozīna primārais klīrensa mehānisms ir metabolisms. Galvenais ertugliflozīna metabolisma ceļš ir UGT1A9 un UGT2B7 mediēta O- glikuronizācija līdz diviem glikuronīdiem, kas klīniski nozīmīgā koncentrācijā ir farmakoloģiski neaktīvi. Ertugliflozīna CYP medietāis (oksidatīvais) metabolisms ir minimāls (12%).

Eliminācija

Vidējais sistēmiskais klīrenss plazmā pēc 100 µg intravenozas devas ievadīšanas bija 11 l/h. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tiek lēsts, ka vidējais eliminācijas pusperiods pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir normāli nieru darbības rādītāji, ir 17 stundas. Pēc [¹⁴C]-ertugliflozīna šķīduma perorālas lietošanas veselām pētāmajām personām attiecīgi aptuveni 41% un 50% no ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika eliminēta fēcēs un urīnā. Tikai 1,5% no ievadītās devas tika izvadīta neizmainīta ertugliflozīna veidā ar urīnu, un 34% tika izvadīti neizmainīta ertugliflozīna veidā ar fēcēm — iespējams, tas saistīts ar glikuronīda metabolītu izvadīšanu ar žults starpniecību un tai sekojošu hidrolizēšanos par sākotnējo savienojumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

1. fāzes klīniskās farmakoloģijas pētījumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (nosakot pēc aGFĀ) pēc vienreizējas ertugliflozīna 15 mg devas lietošanas vidējais ertugliflozīna AUC vērtības pieaugums, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāli nieru darbības rādītāji, bija ≤1,7 reizes. Šāds ertugliflozīna AUC pieaugums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu. Starp dažādu nieru darbības rādītāju grupām nebija vērojamas klīniski nozīmīgas ertugliflozīna C_{max} vērtības atšķirības. Palielinoties nieru darbības traucējumu smagumam, samazinājās ar urīnu 24 stundu laikā izvadītais glikozes daudzums (skatīt

4.4. apakšpunktu). Pacienti ar nieru darbības traucējumiem nebija ietekmēti ertugliflozīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

Aknu darbības traucējumi

Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (pamatojoties uz *Child-Pugh* klasifikāciju) neizraisīja ertugliflozīna kopējās iedarbības pastiprināšanos. Salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāli aknu darbības rādītāji, ertugliflozīna AUC bija aptuveni par 13% mazāks, bet C_{max} bija aptuveni par 21% zemāks. Šādu ertugliflozīna kopējās iedarbības samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu. Klīniskas pieredzes ar pacientiem, kuriem, vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, ir C pakāpes (smagi) aknu darbības traucējumi, nav. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija ietekmēti ertugliflozīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

Pediātriskā populācija

Ertugliflozīna klīniskie pētījumi pediātriskajiem pacientiem nav veikti.

Vecuma, ķermeņa masas, dzimuma un rases ietekme

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums, ķermeņa masa, dzimums un rase klīniski nozīmīgi neietekmē ertugliflozīna farmakokinētiku.

Zāļu mijiedarbība

Ertugliflozīna vērtēšana in vitro

In vitro pētījumos ertugliflozīns un ertugliflozīna glikuronīdi neinhibēja un neinaktivēja CYP enzīmus 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 un 3A4 un neinducēja CYP enzīmus 1A2, 2B6 un 3A4.

Ertugliflozīns un ertugliflozīna glikuronīdi neinhibēja UGT enzīmu 1A6, 1A9 vai 2B7 aktivitāti *in vitro*. Ertugliflozīns bija vājš UGT enzīmu 1A1 un 1A4 inhibitori *in vitro* augstākās koncentrācijās, kas nav klīniski nozīmīgi. Ertugliflozīna glikuronīdi šīs izoformas neietekmēja. Kopumā ir maz ticams, ka ertugliflozīns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku, kuru elimināciju nodrošina šie enzīmi.

Ertugliflozīns vai ertugliflozīna glikuronīdi klīniski nozīmīgās koncentrācijās *in vitro* būtiski neinhibē P-gp, OCT2, OAT1 vai OAT3 transporta molekulas vai transporta polipeptīdus OATP1B1 un OATP1B3. Kopumā maz ticams, ka ertugliflozīns varētu ietekmēt vienlaikus lietotu zāļu, kas ir šo transporta molekulu substrāti, farmakokinētiku.

Metformīns

Uzsūkšanās

Metformīna hidrohlorīda absolūtā biopieejamība, lietojot 500 mg tableti tukšā dūšā, ir aptuveni 50–60%. Pētījumi, kuros izmantotas vienreizējas perorālas metformīna hidrohlorīda tablešu devas no 500 mg līdz 1 500 mg, un no 850 mg līdz 2 550 mg, liecina, ka, palielinoties devām, samazinās proporcionalitāte devai, ko drīzāk izraisa samazināta uzsūkšanās nekā eliminācijas izmaiņas. Lietojot metformīna hidrohlorīda tabletes parastajās klīniskajās devās un ievērojot ierastās lietošanas shēmas, metformīna līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 stundu laikā un parasti ir <1 µg/ml. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā nepārsniedza 5 µg/ml, arī lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz kavē to, par ko liecina par aptuveni 40% zemāka vidējā C_{max} un par 25% mazāks AUC, kā arī par 35 minūtēm ilgāks T_{max} pēc 850 mg metformīna tabletes vienreizējas lietošanas kopā ar uzturu, salīdzinot ar tāda paša stipruma tabletes lietošanu tukšā dūšā. Šādu samazinājumu klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Metformīna šķietamais izklijes tilpums (V/F) pēc 850 mg metformīna hidrohlorīda tablešu vienreizējas perorālas lietošanas bija vidēji 654 ± 358 l. Metformīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir minimāla. Metformīns nodalās eritrocītos.

Biotransformācija

Metformīns izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēkiem nav konstatēti.

Eliminācija

Renālais klīrenss ir aptuveni 3,5 reizes lielāks par kreatinīna klīrensu, kas liecina, ka galvenais metformīna eliminācijas ceļš ir sekrēcija nieru kanāliņos. Pēc perorālas lietošanas aptuveni 90% absorbētā metformīna tiek izvadīts caur nierēm pirmo 24 stundu laikā, un plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,2 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību metformīna pusperiods plazmā un asinīs ir paildzināts, un renālais klīrenss attiecībā pret samazināto aGFĀ ir samazināts (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi par metformīna farmakokinētiku pacientiem ar aknu mazspēju nav veikti.

Vecuma, ķermeņa masas, dzimuma un rases ietekme

Ierobežoti dati no kontrolētiem metformīna klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās gados vecākas veselās pētāmās personas, liecina, ka kopējais metformīna klīrenss no plazmas ir samazināts, pusperiods ir pagarināts un C_{max} ir augstāka nekā gados jaunākām veselām pētāmajām personām. Šie dati liecina, ka metformīna farmakokinētikas izmaiņas lielākā vecumā galvenokārt ir saistītas ar izmaiņām nieru darbībā.

Analizējot pēc dzimuma, metformīna farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtiski neatšķiras. Līdzīgi, arī kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, metformīna antihiperģlikēmiskā iedarbība vīriešiem un sievietēm bija līdzīga.

Pētījumi par metformīna farmakokinētiskajiem raksturlielumiem atkarībā no rases nav veikti.

Kontrolētos metformīna klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, antihiperģlikēmiskais efekts baltās rases cilvēkiem (n=249), melnās rases cilvēkiem (n=51) un spāņu rases cilvēkiem (n=24) bija līdzīgs.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vispārējā toksicitāte

Ertugliflozīns

Atkārtotu devu perorālās toksicitātes pētījumi veikti ar pelēm, žurkām un suņiem attiecīgi līdz 13, 26 un 39 nedēļu garumā. Par nevēlamām uzskatāmas toksicitātes pazīmes parasti novēroja, kad vielas kopējā iedarbība 77 vai vairāk reizi pārsniedza nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā (AUC), ja tiek lietota maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (*maximum recommended human dose*, MRHD) 15 mg dienā. Lielākoties toksicitāte bija atbilstoša farmakoloģijai un saistīta ar glikozes zudumu ar urīnu un ietvēra samazinātu ķermeņa masu un tauku daudzumu organismā, pastiprinātu barības

uzņemšanu, caureju, dehidratāciju, samazinātu glikozes daudzumu serumā un citu seruma raksturlielumu palielināšanos, kas atspoguļoja pastiprinātu olbaltumvielu metabolismu, glikoneoģenēzi un elektrolītu disbalansu, kā arī ar urīna izvadi saistītas izmaiņas, piemēram, poliūriju, glikozūriju un kalciūriju. Tikai grauzējiem novērotās ar glikozūriju un/vai kalciūriju saistītās mikroskopiskās izmaiņas ietvēra nieru kanāliņu dilatāciju, *zona glomerulosa* hipertrofiju virsnieru dziedzeros (žurkām) un palielinātu trabekulāro kaulaudu daudzumu (žurkām). Izņemot vemšanu, suniem nebija konstatējama nevēlama toksicitāte, kad vielas kopējā iedarbība 379 reizes pārsniedza nesaistītas vielas kopējo iedarbību (AUC) cilvēka organismā gadījumā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā.

Kancerogenitāte

Ertugliflozīns

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar pelēm ertugliflozīnu lietoja ar zondi perorāli devās 5, 15 un 40 mg/kg dienā. Lietojot devas līdz 40 mg/kg dienā (kas, pamatojoties uz AUC, aptuveni 41 reizi pārsniedz nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā), netika konstatētas ar ertugliflozīnu saistītas neoplastiskas atrades. Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām ertugliflozīnu lietoja ar zondi perorāli devās 1,5, 5 un 15 mg/kg dienā. Ar ertugliflozīnu saistītas neoplastiskās atrades ietvēra palielinātu labdabīgas medulāras virsnieru feohromocitomas sastopamību žurku tēviņiem, kuriem lietoja devu 15 mg/kg dienā. Šī atrade saistīta ar ogļhidrātu malabsorbciju, kā rezultātā bija izmainīta kalcija homeostāze, un to neuzskatīja par būtisku, vērtējot risku cilvēkam. Līmenis, pie kāda nenovēro efektu (*NOEL; no-observed-effect level*), attiecībā uz neoplāzijām bija 5 mg/kg dienā (kas aptuveni 16 reizi pārsniedz nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā, ja lieto MRHD 15 mg dienā).

Metformīns

Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi veikti ar žurkām (zāļu lietošanas ilgums 104 nedēļas) un pelēm (zāļu lietošanas ilgums 91 nedēļa), lietojot devas attiecīgi līdz un ieskaitot 900 mg/kg dienā un līdz un ieskaitot 1 500 mg/kg dienā. Salīdzinot ķermeņa virsmas laukumus, abas šīs devas aptuveni četras reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo dienas devu cilvēkam, kas ir 2 000 mg. Ne peļu tēviņiem, ne mātītēm netika konstatēti pierādījumi par metformīna kancerogenitāti. Līdzīgi, tumorigenitāte netika konstatēta, lietojot metformīnu žurku tēviņiem. Savukārt žurku mātītēm, kuras saņēma devu 900 mg/kg dienā, bija vērojama palielināta labdabīgu dzemdes stromas polipu sastopamība.

Mutagenitāte

Ertugliflozīns

Ertugliflozīns nebija mutagēns vai klastogēns ar metabolisku aktivizēšanu vai bez tās mikrobioloģiskās reversās mutācijas, *in vitro* citoģenētiskajos (cilvēka limfocītu) un *in vivo* žurku mikrokodoliņu testos.

Metformīns

Metformīnam netika konstatēti pierādījumi par iespējamu mutagenitāti šādos *in vitro* testos: Eimsa testā (*S. typhimurium*), gēnu mutāciju testā (peļu limfomas šūnas) vai hromosomu aberāciju testā (cilvēka limfocīti). Negatīvi bija arī rezultāti *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā.

Reproduktīvā toksikoloģija

Ertugliflozīns

Žurku fertilitātes un embrionālās attīstības pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm lietoja ertugliflozīnu devās 5, 25 un 250 mg/kg dienā. Lietojot devu 250 mg/kg dienā (aptuveni 386 reizes pārsniedz nesaistītas vielas kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā, pamatojoties

uz AUC salīdzinājumu), ietekmi uz fertilitāti nenovēroja. Ertugliflozīnam nebija nevēlama ietekme uz attīstības rādītājiem žurkām un trušiem, kad vielas iedarbība mātes organismā attiecīgi 239 un 1 069 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC. Pētījumā ar žurkām lietojot mātei toksisku devu (250 mg/kg dienā), bija vērojama mazāka augļu dzīvotspēja un lielāka viscerālu patoloģiju sastopamība, kad vielas kopējā iedarbība mātes organismā 510 reizi pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām no 6. grūtniecības dienas līdz 21. laktācijas dienai, kurām lietoja ertugliflozīnu devā ≥ 100 mg/kg dienā (kas aptuveni 239 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC), novēroja samazinātu augšanu un attīstību pēc dzimšanas. Lietojot devu 250 mg/kg dienā (kas aptuveni 620 reizi pārsniedz MRHD 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC), abu dzimumu dzīvniekiem bija kavēta dzimumbrieduma iestāšanās.

Lietojot ertugliflozīnu juvenilām žurkām laika posmā no 21. līdz 90. postnatālajai dienai jeb nieru attīstības periodā, kas cilvēka gadījumā atbilst otrā grūtniecības trimestra vēlīnai fāzei un trešajam grūtniecības trimestrim, tika novērots palielināts nieru svars, nieru blodiņu un kanāliņu dilatācija un nieru kanāliņu mineralizācija, kad zāļu kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 13 reizi pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā. Kad kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 817 reizi pārsniedza to, kādu rada MHRD 15 mg dienā, novēroja ietekmi uz kauliem (samazināts augšstilba garums, palielināti augšstilba kaula trabekulārie audi), kā arī pubertātes aizkavēšanos. Pēc 1 mēnesi ilga atlabšanas perioda ietekme uz nierēm un kauliem nebija pilnībā izzudusi.

Metformīns

Lietojot metformīna devas līdz 600 mg/kg dienā, kas, vērtējot pēc ķermeņa virsmas laukuma vērtībām, aptuveni trīs reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo dienas devu, netika ietekmēta žurku tēviņu vai mātišu fertilitāte. Metformīnam nebija nevēlamas ietekmes uz attīstības rādītājiem, lietojot to žurkām un trušiem devās līdz 600 mg/kg dienā. Salīdzinot ķermeņa virsmas laukuma vērtības žurkām un trušiem, tāda deva aptuveni 2 un 6 reizes pārsniedz kopējo iedarbību, kādu rada maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva, kas ir 2 000 mg. Nosakot koncentrāciju augļa organismā, tika konstatēts, ka metformīns daļēji šķērso placentāro barjeru.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Povidons K29-32 (E1201)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Krospovidons (E1202)
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Segluromet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes un Segluromet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Karnauba vasks (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes un Segluromet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Karnauba vasks (E903)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/PVH/PA/Al blisteri.

Iepakojumi pa 14, 28, 56, 60, 168, 180 un 196 apvalkotajām tabletēm neperforētos blisteros.

Iepakojumi pa 30 x1 apvalkotajai tabletei perforētos dozējamo vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Segluromet 2.5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

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

Segluromet 2.5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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

Segluromet 7.5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes

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. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 23. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 9. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertuglifozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertuglifozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg KARTONA STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertugliflozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertugliflozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

49 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1265/029

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertuglifozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertuglifozīna un 1 000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg KARTONA STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertugliflozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertugliflozīna un 1 000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

49 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1265/030

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertuglifozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertuglifozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg KARTONA STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertuglifozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertuglifozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

49 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1265/031

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertuglifozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertuglifozīna un 1 000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg KARTONA STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ertugliflozīna L-pirolglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertugliflozīna un 1 000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

49 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1265/032

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Segluromet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes
Segluromet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Segluromet un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Segluromet lietošanas
3. Kā lietot Segluromet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Segluromet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Segluromet un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Segluromet

Segluromet satur divas aktīvās vielas - ertugliflozīnu un metformīnu. Abas šīs vielas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par iekšķīgi lietojamiem pretdiabēta līdzekļiem. Šīs zāles tiek lietotas iekšķīgi, lai ārstētu diabētu.

- Ertugliflozīns pieder zāļu grupai, ko sauc par nātrija-glikozes ko-transportproteīna-2 (SGLT2; *sodium glucose co-transporter-2*) inhibitoriem;
- Metformīns pieder zāļu grupai, ko sauc par biguanīdiem.

Kādam nolūkam lieto Segluromet

- Segluromet pazemina cukura līmeni asinīs pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu.
- Tas var palīdzēt novērst arī sirds mazspēju pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.
- Segluromet var lietot atsevišķi lietotu ertugliflozīna un metformīna tablešu vietā.
- Segluromet var lietot vienu pašu vai ar dažām citām zālēm, kuras pazemina cukura līmeni asinīs.
- Segluromet lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot uzturu un fizisko aktivitāšu plānu.

Kā Segluromet darbojas

- Ertugliflozīns darbojas, bloķējot SGLT2 olbaltumvielu nierēs. Tā rezultātā asinīs esošais cukurs tiek izvadīts no organisma ar urīnu.
- Metformīns darbojas, samazinot cukura (glikozes) veidošanos aknās.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuras gadījumā organismā neveidojas pietiekami daudz insulīna vai organismā izveidojies insulīns nedarbojas tik labi, cik vajadzētu. Tas izraisa augstu cukura līmeni asinīs. Ja tā notiek, tas var novest pie būtiskām medicīniskām problēmām, piemēram, sirds slimības, nieru slimības, akluma un vājas asinsrites.

2. Kas Jums jāzina pirms Segluromet lietošanas

Nelietojiet Segluromet šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ertugliflozīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi vai ir nepieciešama dialīze;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidoze (skatīt tālāk "Laktacidozes riski") vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par "ketonvielām", un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums ir smaga infekcija vai dehidratācija;
- ja Jums nesen ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir smagi asinsrites traucējumi, piemēram, šoks vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs regulāri vai periodiski lietojat lielu alkohola daudzumu (skatīt sadaļu "Segluromet kopā ar alkoholu").

Nelietojiet Segluromet, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Segluromet lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidozes riski

Segluromet var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu darbības traucējumu gadījumā, kā arī jebkura tāda medicīniska stāvokļa gadījumā, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība). Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Segluromet lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanas), piemēram, stipra vemšana, caureja, drudzis, atrašanās karstuma iedarbībā vai samazināta šķidrums uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Segluromet lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu;
- sāpes vēderā;
- muskuļu krampjus;
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu;
- elpošanas grūtības;
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pirms Segluromet lietošanas un tā lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru darbību;
- ja Jums ir vai ir bijušas urīnceļu infekcijas;
- ja Jums ir vai ir bijusi maksts vai dzimumlocekļa sēnīšu infekcija;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts. Segluromet nedrīkst lietot šīs slimības ārstēšanai, jo tas šiem pacientiem var palielināt diabētiskās ketoacidozes risku;

- ja Jūs lietojat citas zāles cukura diabēta ārstēšanai; lietojot noteiktas zāles, ir lielāks risks, ka var rasties zems cukura līmenis asinīs;
- ja Jūs varētu būt pakļauts dehidratācijas riskam (piemēram, ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos [diurētiskos līdzekļus] vai pazemina asinsspiedienu, vai esat vecāks par 65 gadiem). Vaicājiet, kā novērst dehidratāciju;
- ja Jums ir straujš svara zudums, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, strauja un dziļa elpošana, apmulsums, neparasta miegainība vai nogurums, saldi smaržojoša elpa, salda vai metāliska garša mutē vai atšķirīga urīna vai sviedru smarža, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var būt “diabētiskās ketoacidozes” pazīmes — tā ir problēma, kas var rasties saistībā ar diabētu, kad urīnā vai asinīs ir palielināts “ketonvielu” daudzums, ko var konstatēt analīzēs. Diabētiskās ketoacidozes rašanās risks var būt palielināts, ilgstoši badojoties, pārmērīgi lietojot alkoholu, dehidratācijas gadījumā, ja pēkšņi tiek samazināta insulīna deva vai ja ir lielāka nepieciešamība pēc insulīna apjomīgas ķirurģiskas operācijas vai smagas saslimšanas dēļ.

Ir svarīgi regulāri pārbaudīt savas pēdas un ievērot visus veselības aprūpes speciālista sniegtos ieteikumus par pēdu aprūpi.

Ja Jums rodas tādi simptomi kā ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums kopā ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu vai pat dzīvībai bīstamu infekciju, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fasciītu jeb Furnjē gangrēnu un kuras gadījumā tiek bojāti zemādas audi. Furnjē gangrēna jāārstē nekavējoties.

Ja šīs zāles lieto kombinācijā ar insulīnu vai zālēm, kuras veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Ārsts var samazināt Jums insulīna vai citu zāļu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Segluromet procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Segluromet.

Ārstēšanas ar Segluromet laikā ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Glikoze urīnā

Segluromet darbības mehānisma dēļ šo zāļu lietošanas laikā Jūsu urīnā būs konstatējams cukurs (glikoze).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Segluromet

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Segluromet devu. Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētiskos līdzekļus);
- ja Jūs lietojat citas zāles, kuras samazina cukura līmeni asinīs, piemēram, insulīnu, vai zāles, kas veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera;
- ja Jūs lietojat zāles, kuras izmanto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NPL un COX-2 inhibitorus, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu);

- ja Jūs lietojat noteiktas zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru antagonistus);
- ja Jūs lietojat kortikosteroīdus (lieto dažādu slimību ārstēšanai, piemēram, smagu ādas iekaisumu vai astmas ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat bēta-2 agonistus, piemēram, salbutamolu vai terbutalīnu (lieto astmas ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat zāles, kuras var mainīt metformīna daudzumu asinīs, it īpaši, ja Jums ir pavājināta nieru funkcija (verapamils, rifampicīns, cimetidīns, dolutegravīrs, ranolazīns, trimetoprimis, vandetanībs, izavukonazols, krizotinībs vai olaparībs).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārlicināts), konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt jodu saturošu kontrastvielu, piemēram, saistībā ar rentgenizmeklējumu vai skenēšanu, Jums jāpārtrauc lietot Segluomet pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Segluomet.

Segluomet kopā ar alkoholu

Segluomet terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai Segluomet var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušam bērnam. Ja esat grūtniece, konsultējieties ar ārstu, kā vislabāk kontrolēt cukura līmeni asinīs grūtniecības laikā. Jums nevajadzētu lietot Segluomet grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai Segluomet izdalās mātes pienā. Par labāko bērna barošanas veidu, ja lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet Segluomet, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, lietojot šīs zāles kombinācijā ar insulīnu vai zālēm, kas veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera, var izraisīt cukura līmeņa asinīs pārmērīgu pazemināšanos (hipoglikēmiju), kas var radīt tādus simptomus kā trīci, svīšanu un redzes pārmaiņas un var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Segluomet lietošanas laikā Jums ir apreibuma sajūta, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Segluomet satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Segluomet

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz jālieto

- Segluomet ieteicamā deva ir viena tablete divreiz dienā.
- Jūsu lietotā Segluomet deva būs atkarīga no Jūsu stāvokļa un tā, kāds ertugliflozīna un metformīna daudzums nepieciešams, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs.
- Ārsts parakstīs Jums atbilstošo zāļu devu. Nemainiet zāļu devu, ja vien tā rīkoties nav licis ārsts.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet tableti; ja Jums ir grūtības norīt tableti, to var dalīt vai sasmalcināt.
- Lietojiet vienu tableti divreiz dienā. Centieties lietot zāles vienā un tajā pašā laikā katru dienu; tas Jums palīdzēs atcerēties par zāļu lietošanu.
- Tableti vislabāk lietot kopā ar maltīti. Tādējādi mazinās gremošanas traucējumu iespējamība.
- Segluomet lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot uztura un fizisko aktivitāšu plānu.

Ja esat lietojis Segluomet vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Segluomet pārāk daudz, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Segluomet

Kā rīkoties, ja esat aizmirsis lietot tableti, ir atkarīgs no tā, cik ilgs laiks ir pagājis līdz nākamajai devai.

- Ja līdz nākamajai devai ir 12 stundas vai vairāk, lietojiet Segluomet devu, tiklīdz atceraties. Tad lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Ja līdz nākamajai devai ir mazāk par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Tad lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā laikā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Segluomet

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, nekonsultējoties ar ārstu. Ja Jūs pārtraucat lietot zāles, var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu:

Laktacidoze (ļoti reti, var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Segluomet var izraisīt ļoti retu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, pārtrauciet Segluomet lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, jo laktacidoze var izraisīt komu.

Diabētiskā ketoacidoze (reti, var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

Šīs ir diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"):

- paaugstināts "ketonvielu" līmenis urīnā vai asinīs;
- straujš svara zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apmulsums;
- neparasta miegainība vai nogurums;
- salda elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē vai atšķirīga urīna vai sviedru smaka.

Tā var rasties neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Jūsu ārsts var lemt uz laiku vai pavisam pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Segluomet.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts jeb Furnjē gangrēna (nav zināmi, nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Nopietna ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri mīksto audu infekcija (simptomus skatīt sadaļā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.

Ja konstatējat tālāk minētās blakusparādības, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams:

Urīnceļu infekcijas (ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Urīnceļu infekcijas pazīmes ir šādas:

- dedzināšanas sajūta urinējot;
- duļķains urīns;
- sāpes iegurnī vai muguras vidusdaļā (kad ir nieru infekcija).

Lai gan tas notiek retāk, ja Jums ir drudzis vai ja urīnā pamanāt asinis, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Dehidratācija (pārāk liels ūdens zudums no organisma; bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Dehidratācijas simptomi ir, piemēram, šādi:

- sausa mute;
- apreibuma, noreibuma vai vājuma sajūta, it īpaši pieceļoties stāvus;
- ģībonis.

Lielāka dehidratācijas iespējamība ir šādos gadījumos:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētiskos līdzekļus) vai pazemina asinsspiedienu;
- ja esat 65 gadus vecs vai vecāks.

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija; bieži)

Ārsts Jums pastāstīs, kā novērst zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja rodas kāds no tālāk minētajiem simptomiem vai pazīmēm. Ārsts var samazināt Jums insulīna vai citu diabēta ārstēšanai paredzēto zāļu devu.

Zemam cukura līmenim asinīs var būt šādas pazīmes un simptomi:

- galvassāpes;
- miegainība;
- aizkaitināmība;
- izsalkums;
- reibonis;
- apmulsums;
- svīšana;
- nervozitāte;
- vājums;
- paātrināta sirdsdarbība.

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams.

Citas blakusparādības var būt

Ļoti bieži:

- maksts sēnīšu infekcija (piena sēnīte);
- slikta dūša (nelabums);
- vemšana;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- ēstgribas zudums.

Bieži:

- dzimumlocekļa sēnīšu infekcijas;
- izmaiņas urinēšanā, arī neatliekama vajadzība urinēt biežāk, lielākā apjomā vai naktī;
- slāpes;
- maksts nieze;
- garšas pārmaiņas;
- asinsanalīzēs var būt urīnvielas daudzuma izmaiņas asinīs;
- asinsanalīzēs var būt kopējā un “sliktā” holesterīna (tā dēvētā zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīna – asinīs esošu tauku veids) daudzuma izmaiņas;
- asinsanalīzēs var būt sarkano asins šūnu daudzuma (tā dēvētā – hemoglobīna) izmaiņas asinīs;
- pazemināts vai zems B₁₂ vitamīna līmenis asinīs (var izpausties, piemēram, kā izteikts nogurums (nogurums), sāpīga un sarkana mēle (glosīts), tirpšanas un durstīšanas sajūta (paraestēzija) vai bāla vai dzeltena āda). Ārsts var nozīmēt dažus testus, lai noteiktu simptomu iemeslu, jo dažus no tiem var izraisīt arī diabēts vai citi, ar to nesaistīti veselības traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsanalīzēs var būt ar nieru darbību saistītas izmaiņas (piemēram, “kreatinīns”).

Ļoti reti:

- aknu funkcionālo rādītāju novirzes;
- hepatīts (aknu darbības traucējumi);
- nātrene;
- ādas apsārtums;
- nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmu](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Segluomet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko Segluomet satur**

- Aktīvās vielas ir ertugliflozīns un metformīns.
 - Katra Segluomet 2,5 mg/850 mg apvalkotā tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertugliflozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

- Katra Segluomet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotā tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 2,5 mg ertugliflozīna un 1 000 mg metformīna hidrohlorīda.
- Katra Segluomet 7,5 mg/850 mg apvalkotā tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertugliflozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.
- Katra Segluomet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotā tablete satur ertugliflozīna L-piroglutamīnskābi, kas atbilst 7,5 mg ertugliflozīna un 1 000 mg metformīna hidrohlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: povidons (K29-32) (E1201), mikrokristāliskā celuloze (E460), krospovidons (E1202), nātrija laurilsulfāts (E487), magnija stearāts (E470b).
 - Apvalks: Segluomet 2,5 mg/850 mg tabletes un Segluomet 7,5 mg/850 mg tabletes: hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172); karnauba vasks (E903).
Segluomet 2,5 mg/1 000 mg tabletes un Segluomet 7,5 mg/1 000 mg tabletes: hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), karnauba vasks (E903).

Segluomet ārējais izskats un iepakojums

- Segluomet 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir bēšas, 18 x 10 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “2.5/850” vienā pusē un gludas otrā pusē.
- Segluomet 2,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir rozā, 19,1 x 10,6 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “2.5/1000” vienā pusē un gludas otrā pusē.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir tumši brūnas, 18 x 10 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “7.5/850” vienā pusē un gludas otrā pusē.
- Segluomet 7,5 mg/1 000 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir sarkanas, 19,1 x 10,6 mm, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “7.5/1000” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Segluomet tabletes ir pieejamas Al/PVH/PA/Al blisteros. Iepakojuma izmēri ir 14, 28, 56, 60, 168, 180 un 196 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros un 30x1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.