

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Segluromet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab ertuglifloosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertuglifloosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab ertuglifloosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertuglifloosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Segluromet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab ertuglifloosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertuglifloosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab ertuglifloosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertuglifloosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beežid 18 x 10 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „2.5/850“ ja teine külg on sile.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad 19,1 x 10,6 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „2.5/1000“ ja teine külg on sile.

Segluromet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumepruunid 18 x 10 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „7.5/850“ ja teine külg on sile.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punased 19,1 x 10,6 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „7.5/1000“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Segluromet on näidustatud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- patsientidele, kellel ainult metformiini maksimaalse talutava annusega on saavutatud puudulik kontroll;
- patsientidele, kellel kombinatsioonis teiste diabeediravimitega ja metformiiniga on saavutatud puudulik kontroll;
- patsientidele, kes juba saavad ertuglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.

Uuringute tulemusi ravikombinatsioonide kohta, mõju kohta glükeemilisele kontrollile, kardiovaskulaarsetele sündmustele ja uuritud patsientide erirühmadele, vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [glomerular filtration rate, GFR] ≥ 90 ml/min)

Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt patsiendi käesoleva raviskeemi, efektiivsuse ja talutavuse alusel, kasutades ertuglifloosiini soovitatavat ööpäevast annust 5 mg või 15 mg, samal ajal mitte ületades metformiini maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust.

Ringleva veremahu vähenemisega patsientidel on enne ravi alustamist Segluromet'iga soovitatav see seisund korrigeerida (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel metformiiniga (kas eraldi või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega) on saavutatud puudulik kontroll

Segluromet'i soovitatav algannus peab vastama 2,5 mg ertuglifloosiinile kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 5 mg) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Patsientidel, kes taluvad ertuglifloosiini ööpäevast koguannust 5 mg ja vajavad täiendavat glükeemilist kontrolli, saab annust suurendada ertuglifloosiini ööpäevase koguannuseni 15 mg.

Patsiendid, kes viiakse üle ertuglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide kasutamiselt

Patsiendid, kes viiakse üle ertuglifloosiini (5 mg või 15 mg ööpäevane koguannus) ja metformiini eraldi tablettide kasutamiselt Segluromet'ile, peavad saama samasuguseid ertuglifloosiini ja metformiini ööpäevaseid annuseid, mida nad juba võtavad või metformiini lähimat terapeutiliselt sobivat annust.

Kui Segluromet'i kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, võib olla vajalik insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine annust hüpoplükeemia riski tõttu vähendada (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb võtmata, tuleb see võtta niipea, kui see patsiendile meenub. Patsiendid ei tohi võtta korraga kahte Segluromet'i annust.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

GFR tuleb määrata enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel on suurenenud risk neerukahjustuse edasiseks progresseerumiseks ning eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3 kuni 6 kuu järel (vt lõik 4.4).

Selle ravimpreparaadiga ei ole soovitatav ravi alustada patsientidel, kelle GFR on alla 45 ml/min (vt lõik 4.4).

Kuna ertugliflosiini glükeemiat vähendav toime on mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenenud ja raske neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt puudub, tuleb täiendava glükeemilise kontrolli vajadusel kaaluda teiste hüperglükeemiavastaste ainete lisamist (vt lõik 4.4).

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on < 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui Segluromet'i sobiva tugevusega ravimvormi ei ole saadaval, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformiin</u>	<u>Ertugliflosiin</u>
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Võib kaaluda annuse vähendamist vastavalt neerufunktsiooni vähenemisele.	Maksimaalne ööpäevane annus on 15 mg. Alustada annusega 5 mg. Glükeemilise kontrolli saavutamiseks suurendada annust vastavalt vajadusele kuni annuseni 15 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest ööpäevasest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 15 mg. Alustada annusega 5 mg. Glükeemilise kontrolli saavutamiseks suurendada annust vastavalt vajadusele kuni annuseni 15 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest ööpäevasest annusest.	Ravi ei ole soovitatav alustada.
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Ei ole soovitatav.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidele on Segluromet vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eakad

Eakatel patsientidel on suurem tõenäosus, et neerufunktsioon on langenud. Kuna pärast ertugliflosiiniga ravi alustamist võib esineda neerufunktsiooni häireid ja metformiini eritumine toimub teadaolevalt olulisel määral neerude kaudu, siis tuleb Segluromet'i kasutada eakatel ettevaatusega. Metformiini poolt põhjustatud laktatsidoosi ennetamiseks on vajalik neerufunktsiooni regulaarne jälgimine, eeskätt eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Arvestada tuleb neerufunktsiooniga ja ringleva veremahu vähenemise riskiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Segluromet'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Segluromet'i tuleb võtta suu kaudu kaks korda ööpäevas, toidukordade ajal, et vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimeid. Neelamisraskuste esinemisel saab tableti purustada või peenestada, sest see on toimeainet kiiresti vabastav ravimvorm.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- mis tahes tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos [*diabetic ketoacidosis*, DKA]);
- diabeetiline prekooma;
- raske neerupuudulikkus (GFR alla 30 ml/min), lõppstaadiumis neeruhaigus (*end-stage renal disease*, ESRD) või dialüüsipatsiendid (vt lõik 4.4);
- äge seisund, mis võib muuta neerufunktsiooni, nt:
 - dehüdratsioon;
 - raske infektsioon;
 - šokk;
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada hüpoksiat, nt:
 - südame- või hingamispuudulikkus;
 - hiljutine müokardiinfarkt;
 - šokk;
- maksakahjustus;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Segluromet'i ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel. See võib nendel patsientidel suurendada diabeetilise ketoatsidoosi (DKA) riski.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harva esinev, kuid tõsine metaboolne komplikatsioon, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägeda halvenemise korral metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi risk.

Dehüdratsiooni korral (tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ning soovitatav on konsulteerida tervishoiutöötajaga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ravimitega, mis võivad neerufunktsiooni tugevalt mõjutada (nt hüpertensioonivastased ained, diureetikumid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA-d]). Teisteks laktatsidoosi riskiteguriteks on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes seisundid, millega kaasneb hüpoksia, samuti potentsiaalselt laktatsidoosi põhjustavate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente ja/või hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi riskist. Laktatsidoosile on iseloomulikud atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Sümptomite kahtluse korral peab patsient metformiini võtmise katkestama ja otsekohe pöörduma arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemuses on vere pH langus (< 7,35), plasmas laktaadisalduse tõus (> 5 mmol/l), suurenenud anioonide vahe ja laktaat/püruvaadi suhe.

Joodi sisaldavate kontrastainete manustamine

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine poolt põhjustatud nefropaatiani, mis põhjustab metformiini kuhjumist ja laktatsidoosi riski suurenemist. Segluromet tuleb ära jätta enne pildidiagnostika protseduuri või selle ajal ning ei tohi uuesti alustada enne 48 tunni möödumist ja alles siis kui neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Neerukahjustus

Ertugliflosiini glükeemilise kontrolli efektiivsus sõltub neerufunktsioonist, mõõduka neerukahjustusega patsientidel on glükeemiline efektiivsus vähenenud ja raske neerukahjustusega patsientidel toime tõenäoliselt puudub (vt lõik 4.2).

Ravi Segluromet'iga ei tohi alustada patsientidel, kelle GFR on alla 45 ml/min. Ravi Segluromet'iga tuleb lõpetada, kui GFR on püsivalt alla 45 ml/min.

GFR tuleb hinnata enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, on soovitatav sagedasem neerufunktsiooni jälgimine. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on < 30 ml/min ning neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel tuleb ravi ajutiselt katkestada (vt lõik 4.3).

Kirurgia

Segluromet tuleb ära jätta üldanesteesias, spinaal- või epiduraalanesteesias toimuva kirurgilise operatsiooni ajaks. Ravi tohib alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või suukaudse toitumise taasalustamist ning alles siis kui neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Hüpotensioon/vähenenud veremaht

Ertugliflosiin põhjustab osmootset diureesi, mis võib viia intravaskulaarse mahu vähenemiseni. Seetõttu võib pärast ravi alustamist Segluromet'iga tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.8), eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (eGFR alla 60 ml/min/1,73 m² või kreatiniini kliirens (CrCl) on alla 60 ml/min), eakatel patsientidel (≥ 65-aastased), diureetikume kasutavatel patsientidel või hüpertensioonivastast ravi saavatel patsientidel, kellel on anamneesis hüpotensioon. Enne ravi alustamist Segluromet'iga tuleb hinnata ringleva vere mahtu ning näidustuse korral seda korrigeerida. Pärast ravi alustamist tuleb patsienti jälgida nähtude ja sümptomite suhtes.

Tulenevalt toimemehhanismist indutseerib ertugliflosiin osmootset diureesi ja suurendab seerumi kreatiniinisaldust ning vähendab eGFR. Seerumi kreatiniinisalduse tõus ja eGFR langus olid mõõduka neerukahjustusega patsientidel suuremad (vt lõik 4.8).

Seisundite korral, millega võib kaasneda vedelikukaotus (nt seedetrakti haigus), on soovitatav hoolikalt jälgida ertugliflosiini kasutavate patsientide ringleva vere mahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed uuringud, sh hematokrit) ja elektrolüütide tasakaalu. Tuleb kaaluda ravi ajutist ärajätmist, kuni vedelikukaotus on korrigeeritud.

Diabeetiline ketoatsidoos

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud harvadest DKA juhtudest, sh eluohtlikud ja surmaga lõppenud juhud, patsientidel, kes said ravi naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitoritega, sh ertugliflosiiniga. Mitmetel juhtudel oli patsiendi seisund atüüpiline, üksnes mõõdukalt suurenenud veresuhkru väärtustega (alla 14 mmol/l (250 mg/dl)). Ei ole teada, kas DKA esinemine on tõenäolisem ertugliflosiini suuremate annuste kasutamisel.

DKA riskiga peab arvestama juhul kui tekivad mittespetsiifilised sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, liigne janu, hingamisraskus, segasus, ebatavaline väsimus või unisus.

Sõltumata veresuhkru tasemest tuleb nende sümptomite tekkimisel patsienti otsekohe uurida ketoatsidoosi suhtes.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb ravi Segluromet'iga otsekohe lõpetada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse suure kirurgilise protseduuri või ägeda haigusseisundi tõttu. Nendel patsientidel soovitatakse ketoonide sisalduse jälgimist. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi Segluromet'iga võib taasalustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne ravi alustamist Segluromet'iga tuleb arvesse võtta patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mis võivad soodustada ketoatsidoosi teket.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh beetarakkude väikese funktsionaalse reserviga patsiendid (nt madala C-peptiidide sisaldusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid või latentse autoimmuunse suhkurtõvega täiskasvanud (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) patsiendid või pankreatiidi anamneesiga patsiendid); patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toidutarbimist või raskekujulist dehüdratsiooni; vähendatud insuliiniannusega patsiendid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, kirurgilise operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tagajärjel. Sellistel patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

SGLT2 inhibiitoriga ravi taasalustamine patsientidel, kellel tekkis eelneva ravi ajal SGLT2 inhibiitoriga DKA, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu selgelt soodustav tegur.

Segluromet'i ohutus ja efektiivsus 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole tõestatud ja Segluromet'i ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientide raviks. Kliiniliste uuringute piiratud andmed viitavad sellele, et 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes saavad ravi SGLT2 inhibiitoritega, on DKA esinemissagedus „sage“.

Alajäseme amputatsioonid

Pikaajalises kardiovaskulaarsete tulemuste kliinilises uuringus VERTIS CV (Ertuglifloosiini efektiivsuse ja ohutuse kardiovaskulaarne hindamine, *eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), mis on 2. tüüpi diabeedi ja kinnitatud ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel teostatud uuring, teatati 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeborühma puhul mittetraumaatilise põhjusega alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsioonidest vastavalt esinemissagedusega 2% (0,57 juhuga isikut 100 patsiendiaasta kohta), 2,1% (0,60 juhuga isikut 100 patsiendiaasta kohta) ja 1,6% (0,47 juhuga isikut 100 patsiendiaasta kohta). Alajäseme amputatsioonide juhtude esinemuse määrad olid 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini ning platseeborühma puhul vastavalt 0,75 ja 0,96 vs. 0,74 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalistes 2. tüüpi diabeediga patsientide kliinilistes uuringutes SGLT2 inhibiitoritega on täheldatud alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsiooni juhtude sagenemist. Ei ole teada, kas see on ravimiklassile omane efekt. On oluline nõustada diabeediga patsiente rutiinse ennetava jalahoolduse vajadusest.

Hüpoglükeemia tekkimine kasutamisel koos insuliini ja insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega

Ertuglifloosin võib suurendada hüpoglükeemia riski, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini ja/või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpoglükeemiat (vt lõik 4.8). Seetõttu võib olla vajalik kasutada kombinatsioonis Segluromet'iga insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine väiksemaid annuseid, et minimeerida hüpoglükeemia riski (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Ertuglifloosiin suurendab riski suguelundite seeninfektsioonide tekkeks. SGLT2 inhibiitoritega läbi viidud uuringutes oli patsientidel, kellel olid anamneesis suguelundite seeninfektsioonid, ning ümberlõikamata meestel suurem tõenäosus suguelundite seeninfektsioonide tekkeks (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ja vastavalt ravida.

Kuseteede infektsioonid

Glükoosi eritumine uriiniga võib olla seotud kuseteede infektsioonide suurenenud tekkeriskiga (vt lõik 4.8). Püelonefriidi või urosepsise ravimisel tuleb kaaluda ertuglifloosiini ajutist ärajätmist.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid kasutanud nais- ja meespatsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks). Tegemist on harvaesineva, kuid raske ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erüteem või turse genitaal- või lahklihiipiirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Segluromet'i võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk ringleva veremahu vähenemiseks ja neerukahjustuse tekkeks. 65-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said ravi ertuglifloosiiniga, esines ringleva veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel. Metformiiniga seotud laktatsidoosi risk suureneb koos patsiendi vanusega, sest eakatel patsientidel on suurem tõenäosus maksa-, neeru- või südamepuudulikkuse esinemiseks kui noorematel patsientidel. Pikaajalises kardiovaskulaarsete tulemuste uuringus VERTIS CV oli 65-aastaste ja vanemate patsientide ravi efektiivsus ja ohutus sarnane alla 65-aastastel patsientidel täheldatuga (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Eakatel patsientidel tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini.

Südamepuudulikkus

Ertuglifloosiini kliinilistes uuringutes puudub kogemus NYHA (*New York Heart Association*) IV staadiumi patsientidega.

Uriini laboratoorsed analüüsid

Tulenevalt ertuglifloosiini toimemehhanismist on Segluromet'i võtvate patsientide uriinianalüüs glükoosile positiivne. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks tuleb kasutada teisi meetodeid.

Häired 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) meetodiga uuringul

Glükeemilise kontrolli jälgimiseks ei ole soovitatav kasutada 1,5-AG uuringut, sest SGLT2 inhibiitoreid sisaldavaid ravimeid võtvate patsientide puhul ei ole 1,5-AG mõõtmised glükeemilise kontrolli hindamiseks usaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks tuleb kasutada alternatiivseid meetodeid.

B12-vitamiini vaegus

Metformiin võib vähendada B₁₂-vitamiini sisaldust seerumis. B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemise risk suureneb koos metformiini annuse suurenemisega, ravi kestuse pikenemisega ja/või B₁₂-vitamiini

vaegust soodustavate riskiteguritega patsientidel. Juhul, kui kahtlustatakse B₁₂-vitamiini vaegust (nt aneemia või neuropaatia tõttu), tuleb jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust seerumis. B₁₂-vitamiini vaeguse riskiteguritega patsientide puhul võib olla vajalik perioodiliselt B₁₂-vitamiini sisaldust jälgida. Ravi metformiiniga tuleb jätkata, kuni see on talutav ega ole vastunäidustatud, ning patsient peab saama asjakohast korrigeerivat B₁₂-vitamiini vaeguse ravi vastavalt kehtivale ravijuhendile.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Segluromet'iga ei ole farmakokineetilise koostoime uuringuid läbi viidud, kuid sellised uuringud on läbi viidud nii ertuglifloosiini kui ka metformiiniga eraldi, mis on Segluromet'i toimeained.

Ertuglifloosin

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Ertuglifloosin võib soodustada diureetikumide diureetilist toimet ja võib suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained, näiteks sulfonüüluurea preparaadid põhjustavad hüpotensiooni. Ertuglifloosin võib suurendada hüpotensiooni riski, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini ja/või insuliini sekretsiooni soodustava ainega. Kasutamisel kombinatsioonis Segluromet'iga võib seetõttu olla vajalik kasutada insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine väiksemat annust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toimed ertuglifloosiini farmakokineetikale

Ertuglifloosiini peamine kliirensi mehhanism on metabolism UGT1A9 ja UGT2B7 vahendusel.

Koostoimete uuringud ühekordse annusega, mis viidi läbi tervetel isikutel, viitavad sellele, et ertuglifloosiini farmakokineetika ei muutu sitagliptiini, metformiini, glimepiriidi ega simvastatiini toimet.

Rifampitsiini (uridiin-5-difosfo-glükuronüültransferaasi [UGT] ja tsütokroom P450 [CYP] indutseerija) korduvate annuste manustamine vähendab ertuglifloosiini kontsentratsioonikõveraalu pindala (AUC) ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) vastavalt 39% ja 15% võrra. Seda ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks ning seetõttu ei ole annuse kohandamine soovitatav. Teiste indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal) puhul ei ole oodata kliiniliselt olulist toimet.

UGT inhibiitorite mõju ertuglifloosiini farmakokineetikale ei ole kliiniliselt uuritud, kuid UGT inhibeerimise tagajärjel tekkinud ertuglifloosiini ekspositsioonide võimalikku suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Ertuglifloosiini toimed teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale

Koostoimete uuringud tervetel vabatahtlikel viitavad sellele, et ertuglifloosiinil puudus kliiniliselt oluline mõju sitagliptiini, metformiini ja glimepiriidi farmakokineetikale.

Simvastatiini samaaegsel manustamisel ertuglifloosiiniga suurenesid simvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt 24% ja 19% ning simvastatiinhappe AUC ja C_{max} vastavalt 30% ja 16%. Simvastatiini ja

simvastatiinhappe kontsentratsioonide väikeste tõusude mehhanism ei ole teada, kuid see ei toimu orgaanilist aniooni transportiva polüpeptiidi (OATP) inhibeerimise teel ertuglifloosiini poolt. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Alkohol

Alkoholimürgistusega kaasneb laktatsidoosi riski suurenemine, eeskätt paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Joodi sisaldavad kontrastained

Segluromet tuleb ära jätta enne pildidiagnostika protseduuri või selle ajaks ning ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kombinatsioonid, mille kasutamisel on vajalik ettevaatus

Mõned ravimpreparaadid võivad kahjustada neerufunktsiooni, mis võib suurendada laktatsidoosi riski, näiteks MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eeskätt lingudiureetikumid. Selliste ravimite määramisel või kasutamisel kombinatsioonis metformiiniga on vajalik neerufunktsiooni hoolikas jälgimine.

Orgaanilised katioonide transporterid (Organic Cation Transporters, OCT)

Metformiin on mõlemate transporterite OCT1 ja OCT2 substraat.

Metformiini koosmanustamine

- OCT1 inhibiitoritega (nt verapamiil) võib nõrgendada metformiini toimet;
- OCT1 indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib suurendada imendumist seedetraktist ja tugevdada metformiini toimet;
- OCT2 inhibiitoritega (nt tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib aeglustada metformiini renaalset eritumist ja seega suurendada metformiini kontsentratsiooni plasmas;
- nii OCT1 kui ka OCT2 inhibiitoritega (nt krisotiniib, olapariib) võib mõjutada metformiini toimet ja renaalset eritumist.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende ravimpreparaatide manustamisel koos metformiiniga, seda eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuna metformiini kontsentratsioon plasmas võib suurened. Vajadusel võib kaaluda metformiini annuse kohandamist, kuna OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad muuta metformiini efektiivsust.

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsel kui ka lokaalsel manustamisel), beeta-2-agonistid ja diureetikumid omavad sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsiente tuleb sellest teavitada ning kontrollida sagedamini glükoosisisaldust veres, eriti ravi alustamisel selliste ravimpreparaatidega. Ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja selle ärajätmisel tuleb vajadusel kohandada hüperglükeemiaavastase ravimpreparaadi annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed Segluromet'i kasutamise kohta rasedatel naistel.

Piiratud andmed viitavad sellele, et metformiini kasutamine rasedatel ei ole seotud kaasasündinud väärarengute riski suurenemisega. Loomkatsetes metformiiniga ei esinenud kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo- või lootearengule, poegimisele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Ertuglifloosiini kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsete tulemuste põhjal võib ertuglifloosiin kahjustada neerude arengut ja küpsemist (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi Segluromet'i raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Puudub teave selle kohta, kas ertuglifloosiini leidub inimese rinnapiimas, millised on mõjud rinnaga toidetud lapsele või kuidas see mõjutab rinnapiima tootmist. Metformiini on leitud inimese rinnapiimas. Ertuglifloosiini ja metformiini on leitud lakteerivate rottide piimas. Ertuglifloosiin põhjustas kõrvaltoimeid lakteerivate rottide järglastel.

Ertuglifloosiini saanud juveniilsetel rottidel on täheldatud farmakoloogilisi toimeid (vt lõik 5.3). Kuna inimese neerude küpsemine toimub looteas ning esimesel kahel eluaastal, kui on oht ravimi saamiseks rinnaga toitmisel, ei saa välistada riski vastsündinule/imikule. Segluromet'i ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Segluromet'i mõju inimeste viljakusele ei ole uuritud. Loomkatsetes ei täheldatud ertuglifloosiini või metformiini toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Segluromet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientide tähelepanu tuleb juhtida hüpoglükeemia riskile, kui Segluromet'i kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, ning suurenenud riskist kõrvaltoimete, nt posturaalse pearingluse tekkeks ringleva veremahu vähenemise korral (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ertuglifloosiin ja metformiin

Samaaegselt manustatava ertuglifloosiini ja metformiini ohutust hinnati 1083 patsiendil, kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi. Patsiendid said 26 nädala jooksul ravi kokku kahes platseebokontrolliga uuringus: metformiinile lisatud ertuglifloosiiniga ja sitagliptiinile ning metformiinile lisatud ertuglifloosiiniga (vt lõik 5.1). Kõrvaltoimete esinemissagedused ja tüübid nendes kahes uuringus olid sarnased ertuglifloosiini ja metformiini monoterapiiana kasutamisel esinenud kõrvaltoimetega, nagu on kirjeldatud allpool tabelis 1.

Ertuglifloosiin

Ertuglifloosiini ohutust ja taluvust hinnati 7-splatseebokontrolliga või aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus, milles osales kokku 3409 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kes said 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini. Lisaks hinnati ertuglifloosiini ohutust ja talutavust 2. tüüpi diabeediga ja kinnitatud ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel uuringus VERTIS CV (vt

lõik 5.1), kus osales kokku 5493 patsienti, keda raviti 5 mg või 15 mg ertuglifloosiiniga keskmise ekspositsiooni kestusega 2,9 aastat.

Platseebokontrolliga uuringute koondandmed

Põhiline ohutushinnang hõlmas kolme 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringut. Ühes uuringus kasutati ertuglifloosiini monoterapiana ja kahes uuringus täiendava ravina (vt lõik 5.1). Need andmed peegeldavad ertuglifloosiini kasutamist 1029 patsiendil keskmise ekspositsiooni kestusega ligikaudu 25 nädalat. Patsiendid said üks kord ööpäevas 5 mg ertuglifloosiini (N=519), 15 mg ertuglifloosiini (N=510) või platseebot (N=515).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilise programmi raames olid kuseteede infektsioonid, vulvovaginaalne seeninfektsioon ning teised naiste suguelundite seeninfektsioonid. Tõsine DKA esines harva (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool loetletud kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile, igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed platseebokontrolliga ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Kuseteede infektsioonid ^{†,1} Vulvovaginaalne seeninfektsioon ja teised naiste suguelundite seeninfektsioonid ^{*,†,1}
Sage	<i>Candida</i> -balaniit ja teised meeste suguelundite seeninfektsioonid ^{*,†,1}
Teadmata	Nekrotiseeriv lahkliha fastsit (Fournier' gangreen)*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpoglükeemia ^{*,†,1} , B ₁₂ -vitamiini sisalduse vähenemine/vaegus ^{*,2}
Harv	DKA ^{*,†,1}
Väga harv	Laktatsidoos ^{*,2}
Närvisüsteemi häired	
Sage	Maitsetundlikkuse häired ²
Vaskulaarsed häired	
Sage	Ringleva veremahu vähenemine ^{*,†,1}
Seedetrakti häired	
Väga sage	Seedetrakti sümptomid ^{§,2}
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv	Hepatiit ² , kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ²
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga harv	Erüteem ² , kihelus ² , urtikaaria ²

Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Rohke urineerimine ^{†,1}
Aeg-ajalt	Düsuuria ¹ , kreatiini sisalduse suurenemine veres/glomerulaarfiltratsiooni määra vähenemine ^{†,1}
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	Vulvovaginaalne kihelus ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Janu ^{#,1}
Uuringud	
Sage	Seerumi lipiididesisalduse muutus ^{b,1} , hemoglobiinisisalduse suurenemine ^{b,1} , BUN suurenemine ^{a,1}

¹ Ertuglifloosiini kõrvaltoime

² Metformiini kõrvaltoime

* Vt lõik 4.4.

† Vt lisainfot järgnevates alalõikudes.

§ Seedetrakti sümptomid, nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isukaotus esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ning enamikul juhtudel lahenevad spontaanselt.

¶ Hõlmab: pollakisuuria, urineerimistung, polüuuria, uriinihulga suurenemine ja noktuuria.

Hõlmab: janu ja polüdipsia.

^b Keskmised protsentuaalsed muutused võrreldes ravieelsega 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: madala tihedusega lipoproteiinide kolesterool (LDL-C) 5,8% ja 8,4% *versus* 3,2%; üldkolesterool 2,8% ja 5,7% *versus* 1,1%; kuid kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (HDL-C) puhul 6,2% ja 7,6% *versus* 1,9%. Mediaansed protsentuaalsed muutused võrreldes ravieelsega 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: triglütseriidid -3,9% ja -1,7% *versus* 4,5%.

^B Isikute protsent, kellel esines vähemalt ühel korral hemoglobiinisisalduse suurenemine > 2,0 g/dl, oli 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini rühmades (vastavalt 4,7% ja 4,1%) suurem kui platseeborühmas (0,6%).

^a Isikute protsent, kellel esines mis tahes ajahetkel vere ureaalämmastiku (BUN) väärtuse suurenemine ≥ 50% ja >ULN väärtuse, oli arvuliselt suurem 5 mg ertuglifloosiini rühmas ja suurem 15 mg ertuglifloosiini rühmas (vastavalt 7,9% ja 9,8%) võrreldes platseeborühmaga (5,1%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ertuglifloosiin

Ringleva veremahu vähenemine

Ertuglifloosiin põhjustab osmootset diureesi, mis võib viia intravaskulaarse veremahu vähenemiseni ning veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete tekkeni. Platseebokontrolliga uuringute koondandmetel oli ringleva veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete (dehüdratsioon, posturaalne pearinglus, presünkoop, sünnkoop, hüpotensioon ja ortostaatiline hüpotensioon) esinemissagedus väike (< 2%) ning ei erinenud märkimisväärselt ertuglifloosiini ja platseebo rühmades. Laiemate III faasi koonduringute alarühma analüüsis oli isikutel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m², kes olid ≥ 65-aastased või kes said ravi diureetikumidega, ringleva veremahu vähenemise esinemissagedus ertuglifloosiini rühmades suurem kui võrdlusrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Isikutel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m², olid esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja võrdlusrühmas vastavalt 5,1%, 2,6% ja 0,5% ning isikutel, kelle eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², olid esinemissagedused vastavalt 6,4%, 3,7% ja 0%.

Hüpopglükeemia

Hüpopglükeemia dokumenteeritud esinemissagedus oli platseebokontrolliga koonduringutes 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini rühmades (5% ja 4,5%) suurenenud võrreldes platseeboga (2,9%). Selles populatsioonis oli raske hüpopglükeemia esinemissagedus kõigis rühmades 0,4%. Kui ertuglifloosiini kasutati monoterapiiana, oli hüpopglükeemiliste sündmuste esinemissagedus mõlemas ertuglifloosiini rühmas 2,6% ja platseeborühmas 0,7%. Kui seda kasutati lisaks metformiinile, oli hüpopglükeemiliste sündmuste esinemissagedus 5 mg ertuglifloosiini rühmas 7,2%, 15 mg ertuglifloosiini rühmas 7,8% ja platseeborühmas 4,3%.

Kui ertuglifloosiini lisati metformiinile ja võrreldi sulfonüüluureaga, oli hüpoglükeemia esinemissagedus suurem sulfonüüluurea kasutamisel (27%) võrreldes ertuglifloosiiniga (5,6% ja 8,2% vastavalt ertuglifloosiini annustega 5 mg ja 15 mg).

VERTIS CV alamuuringutes, kus ertuglifloosiin lisati insuliinile koos metformiiniga või ilma, olid dokumenteeritud hüpoglükeemia esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel vastavalt 39,4%, 38,9% ja 37,5%. Kui ertuglifloosiin lisati sulfonüüluureale, olid 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel hüpoglükeemia esinemissagedused vastavalt 7,3%, 9,3% ja 4,2%. Kui ertuglifloosiin lisati metformiinile ja sulfonüüluureale, olid 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel hüpoglükeemia esinemissagedused vastavalt 20%, 26,5% and 14,5%.

Mööduka neerukahjustusega patsientidel, kes said baasravina insuliine, sulfonüüluureat või meglitiniide, oli dokumenteeritud hüpoglükeemia esinemissagedus 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel vastavalt 36%, 27% ja 36% (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Diabeetiline ketoatsidoos

Uuringus VERTIS CV tuvastati ketoatsidoos 19 ertuglifloosiiniga ravitud patsiendil (0,3%) ja kahel platseebot saanud patsiendil (0,1%). 7 muu III faasi kliinilise uuringu raames ertuglifloosiini arendusprogrammis tuvastati ketoatsidoos 3 ertuglifloosiiniga ravitud patsiendil (0,1%) ja 0 (0%) võrdlusravi saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Vere kreatiniinisalduse suurenemine/glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ja neerude kõrvaltoimed

Esialgsed keskmise kreatiniinisalduse suurenemised ja keskmise eGFR vähenemised ertuglifloosiiniga ravitud patsientidel olid üldiselt mööduvad ravi jätkamisel. Ravieelselt mööduka neerukahjustusega patsientidel olid keskmised muutused ulatuslikumad ning need ei taastunud ravieelse tasemeni 26. nädalaks; need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Uuringus VERTIS CV seostati ravi ertuglifloosiiniga esialgse keskmise eGFRi langusega (6. nädalaks, 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeborühma patsientidel vastavalt -2,7, -3,8 ja -0,4 ml/min/1,73 m²), millele järgnes taastumine ravieelse taseme suunas. Pikaajalist (kuni 260. nädalani kestvat) jätkuvat ravi ertuglifloosiiniga seostati eGFRi väärtuse aeglasema langusega võrreldes platseeboga.

Uuringus VERTIS CV olid neerudega seotud kõrvaltoimete (nt äge neeruvigastus, neerukahjustus, äge prerenaalne puudulikkus) esinemissagedused üldpopulatsioonis 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi korral vastavalt 4,2%, 4,3% and 4,7% ja eGFR väärtuse korral vahemikus 30 kuni vähem kui 60 ml/min/1,73 m² 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi korral vastavalt 9,7%, 10% ja 10,2%.

Suguelundite seeninfektsioonid

Kolme platseebokontrolliga kliinilise uuringu koondandmetel esines naiste suguelundite seeninfektsioone (nt suguelundite kandidiaas, suguelundite seeninfektsioon, tupeinfektsioon, vulviit, vulvovaginaalne kandidiaas, vulvovaginaalne seeninfektsioon, vulvovaginiit) 9,1%, 12% ja 3% naistest, kes said vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi. Naistel esines ravi katkestamist suguelundite seeninfektsiooni tõttu 0,6% ja 0% patsientidest, kes said ravi vastavalt ertuglifloosiini ja platseeboga (vt lõik 4.4).

Samade koondandmete järgi esines meeste suguelundite seeninfektsioone (nt *Candida*-balaniit, balanopostiit, suguelundite infektsioon, suguelundite seeninfektsioon) 3,7%, 4,2% ja 0,4% meestest, kes said vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi. Meeste suguelundite seeninfektsioone esines sagedamini ümberlõikamata meestel. Meestel esines ravi katkestamist suguelundite seeninfektsiooni tõttu 0,2% ja 0% patsientidest, kes said ravi vastavalt ertuglifloosiini ja platseeboga. Harvadel juhtudel teatati fimoosist ja mõnikord teostati ümberlõikatus (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Uringus VERTIS CV esines kuseteede infektsioone 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi saanud patsientidest vastavalt 12,2%, 12% ja 10,2%. Tõsiste kuseteede infektsioonide esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi saanud patsientidest olid vastavalt 0,9%, 0,4% ja 0,8%.

7 muu III faasi kliinilise uuringu raames ertuglifloosiini arendusprogrammis olid kuseteede infektsioonide esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini saanud rühmades 4% ja 4,1% ning platseeborühmas 3,9% patsientidest. Enamik juhtudest olid kerged või mõõdukad ja ühestki tõsisest juhust ei teatatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Segluromet'i üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi toetavaid meetmeid (nt imendumata ravimi eemaldamine seedetraktist, kliiniline monitoorimine ja toetava ravi alustamine) vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Ertuglifloosin

Tervetel isikutel ei täheldatud mingeid toksilisi toimeid ertuglifloosiini ühekordsete annustega kuni 300 mg ja korduvate annustega kuni 100 mg ööpäevas 2 nädala jooksul; üleannustamise potentsiaalseid ägedaid sümptomeid ega nähtusid ei tuvastatud. Ertuglifloosiini eemaldamist hemodialüüsi abil ei ole uuritud.

Metformiin

Metformiinvesinikkloriidi üleannustamise juhtumeid on esinenud, sealhulgas ka suuremate kui 50 mg annuste sissevõtmiseid. Hüpo-glükeemiast teatati ligikaudu 10% juhtudest, kuid põhjuslikku seost metformiinvesinikkloriidiga ei tuvastatud. Laktatsidoosist on teatatud ligikaudu 32% metformiini üleannustamise juhtudest (vt lõik 4.4). Laktatsidoos on erakorraline meditsiiniline seisund, mida peab ravima haiglas. Metformiin on dialüüsiv kliirensiga kuni 170 ml/min hea hemodünaamika tingimustes. Seetõttu võib hemodialüüsist olla kasu kumuleerunud metformiini eemaldamisel, kui patsiendil kahtlustatakse metformiini üleannustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD23.

Toimemehhanism

Segluromet on kombinatsioon kahest hüperglükeemiavastasest toimeainest, mille vastastikku täiendavad toimemehhanismid parandavad glükeemilist kontrolli 2. tüüpi diabeediga patsientidel, sisaldades ertuglifloosiini, mis on SGLT2 inhibiitor ja metformiinvesinikkloriidi, mis kuulub biguaanide ravimiklassi.

Ertuglifloosin

SGLT2 on põhiline transportvalk, mis vastutab glükoosi tagasiimendumise eest vereringesse glomerulaarfiltraadist. Ertuglifloosin on tugev, selektiivne ja pöörduva toimega SGLT2 inhibiitor. Inhibeerides SGLT2, vähendab ertuglifloosin filtreeritud glükoosi renaalset tagasiimendumist ja alandab glükoosi renaalset lävendit, seeläbi suurendades glükoosi eritumist uriiniga.

Metformiin

Metformiin on hüperglükeemiavastane toimeaine, mis parandab glükoosi tolerantsust 2. tüüpi diabeediga patsientidel, alandades nii basaalsel kui ka söögikorrajärgset glükoosisisaldust plasmas. Selle farmakoloogiline toimemehhanism erineb teistest suukaudsete hüperglükeemiavastaste ravimite klassidest. Metformiin vähendab maksas glükoosi tootmist, vähendab glükoosi imendumist sooles ning parandab insuliini tundlikkust, suurendades perifeerset glükoosi sidumist ja utiliseerimist. Erinevalt sulfonüüluureatest ei põhjusta metformiin hüperglükeemiat 2. tüüpi diabeediga patsientidel ega ka tervetel isikutel, välja arvatud eriolukordades (vt lõik 4.5) ning ei põhjusta hüperinsulineemiat. Metformiini ravi ajal jääb insuliini sekretsioon muutumatuks, kuid insuliini paastutasemed ja insuliini kõikumised plasmas päeva jooksul võivad tegelikult väheneda.

Farmakodünaamilised toimed

Ertuglifloosin

Glükoosi eritumine uriiniga ja uriini kogus

Pärast ertuglifloosiini ühekordset ja korduvat manustamist täheldati tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel annusest sõltuvat uriiniga erituva glükoosi hulga suurenemist. Annuse-vastuse mudel viitab sellele, et ertuglifloosiini annused 5 mg ja 15 mg põhjustavad 2. tüüpi diabeediga patsientidel peaaegu maksimaalse glükoosi eritumise uriiniga (*urinary glucose excretion, UGE*), mis moodustab vastavalt 87% ja 96% maksimaalsest inhibeerimisest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nii glükeemilise kontrolli paranemine kui ka kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähenemine on 2. tüüpi diabeedi ravi lahutamatud osad.

Glükeemiline kontroll

Ertuglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni glükeemilist efektiivsust ja ohutust on uuritud 4 mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas platseebo- ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga III faasi kliinilises uuringus, milles osales 3643 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet. Neis neljas uuringus oli rassiline jagunemine järgmistes vahemikes: valgenahalised 66,2% kuni 80,3%, aasia päritolu 10,6% kuni 20,3%, mustanahalised 1,9% kuni 10,3% ja teised 4,5% kuni 7,4%. Hispaania või latiino päritolu patsiendid moodustasid populatsioonist 15,6% kuni 34,5%. Patsientide keskmine vanus nendes neljas uuringus oli 55,1 kuni 59,1 aastat (vahemikus 21 aastat kuni 86 aastat), seejuures 15,6% kuni 29,9% patsientidest olid ≥ 65 -aastased ja 0,6% kuni 3,8% olid ≥ 75 -aastased.

Ertuglifloosiini lisamine kombinatsioonraviks metformiiniga

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskeselises 26-nädalases platseebokontrolliga uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust, osales kokku 621 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt ravile metformiini monoterapiaga (≥ 1500 mg ööpäevas). Patsiendid randomiseeriti saama ravi 5 mg ertuglifloosiiniga, 15 mg ertuglifloosiiniga või platseeboga üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele (vt tabel 2).

Tabel 2. 26. nädala tulemused platseebokontrolliga uuringus, kus ertuglifloosiini kasutati kombinatsioonis metformiiniga*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Ravieelne (keskmine)	8,1	8,1	8,2
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Kehakaal (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Ravieelne (keskmine)	84,9	85,3	84,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele, ravieelse eGFR väärtusele, menopausistaatusele randomiseeritud harus ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] $p \leq 0,001$ platseeboga võrreldes.

[§] $p < 0,001$ platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Faktoriaalne uuring ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni kasutamisel lisatuna metformiinile
 Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, milles hinnati 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis 100 mg sitagliptiiniga võrreldes üksikkomponentidega, osales kokku 1233 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet. 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kes ei allunud piisavalt metformiini monoterapiale (≥ 1500 mg ööpäevas), randomiseeriti ühte viiest aktiivravi rühmast: ertuglifloosiin 5 mg või 15 mg; sitagliptiin 100 mg; või sitagliptiin 100 mg kombinatsioonis 5 mg või 15 mg ertuglifloosiiniga, mis manustati üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele (vt tabel 3).

Tabel 3. 26. nädala tulemused faktoriaalsest uuringust ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni lisamisel metformiinile võrreldes üksikkomponentidega*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Sitagliptiin 100 mg	Ertuglifloosiin 5 mg + sitagliptiin 100 mg	Ertuglifloosiin 15 mg + sitagliptiin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Ravieelne (keskmine)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga 5 mg ertuglifloosiiniga 15 mg ertuglifloosiiniga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3) -0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3) -0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Kehakaal (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Ravieelne (keskmine)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p < 0,001 kontrollrühmaga võrreldes.

[§] p < 0,001 võrreldes vastava ertuglifloosiini või sitagliptiini annusega (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puudevate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Ertuglifloosiin lisatuna kombinatsioonravile metformiini ja sitagliptiiniga

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini ohutust ja efektiivsust, osales kokku 463 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt ravile metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja 100 mg sitagliptiiniga üks kord ööpäevas. Patsiendid randomiseeriti saama 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini või platseebot üks kord ööpäevas lisaks metformiini ja sitagliptiiniga pöhiravi jätkamisele (vt tabel 4).

Tabel 4. 26. nädala tulemused metformiini ja sitagliptiini kombinatsioonile ertuglifloosiini lisamise uuringust*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Ravieelne (keskmine)	8,1	8,0	8,0
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Kehakaal (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Ravieelne (keskmine)	87,6	86,6	86,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p ≤ 0,001 platseeboga võrreldes.

[§] < 0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Aktiivkontrolliga uuring ertuglifloosiini või glimepiriidi lisamise kohta metformiinile

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 52-nädalases aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis metformiiniga, osales kokku 1326 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt metformiini monoterapiale. Need patsiendid, kes said metformiini monoterapiat (≥ 1500 mg ööpäevas), randomiseeriti saama 5 mg ertuglifloosiini või 15 mg ertuglifloosiini või glimepiriidi, mis manustati üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele. Ravi glimepiriidiga alustati annusega 1 mg ööpäevas, mis tiitriti kuni maksimaalse annuseni 6 mg või 8 mg ööpäevas (sõltuvalt maksimaalselt lubatud annusest igas riigis) või maksimaalse talutava annuseni või vähendati, kui oli tarvis vältida või ravida hüperglükeemiat. Glimepiriidi ööpäevane annus oli keskmiselt 3 mg (vt tabel 5).

Tabel 5. 52. nädala tulemused aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi ertuglifloosiini ja glimepiriidi lisamist metformiiniga piisavat kontrolli mittaavutanud patsientide ravile*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Glimepiriid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Ravieelne (keskmine)	7,8	7,8	7,8
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Kehakaal (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Ravieelne (keskmine)	87,9	85,6	86,8
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,0	-3,4	0,9
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] Mittehalvemusena deklareeriti kahepoolse 95% usaldusintervalli (CI) ülempiiri keskmine erinevus alla 0,3%.

§ p<0,001 glimepiriidiga võrreldes.

Ertuglifloosin täiendava kombinatsioonravina koos insuliiniga (koos metformiiniga või ilma)
 Uuringu VERTIS CV 18-nädalases randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga glükeemilises alamuuringus randomiseeriti kokku 1065 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kinnitatud ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus, ja kelle glükeemiline kontroll oli ebapiisav (hemoglobiin A1c [HbA1c] vahemikus 7% ja 10,5%) insuliinravi foonil annusega ≥ 20 ühikut ööpäevas (59% patsientidest said lisaks veel metformiini ≥ 1500 mg ööpäevas), saama 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 6).

Tabel 6. 18. nädala tulemused insuliinile (koos metformiiniga või ilma) ertuglifloosiini lisamise uuringust 2. tüüpi diabeediga patsientidel*

	Ertuglifloosin 5 mg	Ertuglifloosin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Ravieelne (keskmine)	8,4	8,4	8,4
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Kehakaal (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Ravieelne (keskmine)	93,8	92,1	93,3
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, insuliiniharule, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p<0,001 platseeboga võrreldes.

[§] p<0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Ertuglifloosin täiendava kombinatsioonravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga

Uuringu VERTIS CV 18-nädalases randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga glükeemilises alamuuringus randomiseeriti kokku 330 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kinnitatud ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus, ja kelle glükeemiline kontroll ei olnud piisav (HbA1c vahemikus 7% ja 10,5%) metformiini (annuses ≥ 1500 mg ööpäevas) ja sulfonüüluurea ravi foonil, saama 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 7).

Tabel 7. 18. nädala tulemused metformiinile ja sulfonüüluureale ertuglifloosiini lisamise uuringust 2. tüüpi diabeediga patsientidel*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Ravieelne (keskmine)	8,4	8,3	8,3
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Kehakaal (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Ravieelne (keskmine)	92,1	92,9	90,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ajale, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p<0,001 platseeboga võrreldes.

[§] p<0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Paastuglükoos plasmas

Kolmes platseebokontrolliga uuringus saavutati ertuglifloosiiniga statistiliselt oluline paastuglükoosi väärtuste langus. Ertuglifloosiini annustega 5 mg ja 15 mg olid platseebokorrigeeritud paastuglükoosi langused vastavalt 1,92 ja 2,44 mmol/l monoterapia korral, 1,48 ja 2,12 mmol/l lisamisel metformiinile ning 1,40 ja 1,74 mmol/l lisamisel metformiinile ja sitagliptiinile.

Ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni lisamine metformiini põhiravile põhjustas paastuglükoosi väärtuste märkimisväärselt olulisema languse võrreldes ainult sitagliptiini või ertuglifloosiiniga. 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini kombinatsioon sitagliptiiniga põhjustas paastuglükoosi tasemete täiendava vähenemise vastavalt 0,46 ja 0,65 mmol/l võrreldes ainult ertuglifloosiiniga ning 1,02 ja 1,28 mmol/l võrreldes ainult sitagliptiiniga.

Efektiivsus patsientidel, kelle ravieelne HbA1c ≥ 9%

Uuringus ertuglifloosiini ja metformiini kombinatsiooniga patsientidel, kelle ravieelsed HbA1c väärtused olid vahemikus 7...10,5%, saavutas ravieelse HbA1c ≥9% patsientide alarühm platseebokorrigeeritud HbA1c vähenemised 1,31% ja 1,43% võrra vastavalt 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiiniga.

Ühes uuringus patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust metformiiniga, ravieelse HbA1c tasemega vahemikus 7,5...11%, saavutati patsientide alarühmas, kellel ravieelne HbA1c oli ≥ 10%, 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga HbA1c väärtuste vähenemised vastavalt 2,35% ja 2,66%, võrreldes 2,10%, 1,30% ja 1,82%-ga vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja ainult sitagliptiiniga.

Vererõhk

5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini lisamisel metformiinile olid tulemuseks statistiliselt olulised platseebokorrigeeritud süstoolse vererõhu väärtuste langused - vastavalt 3,7 mmHg ja 4,5 mmHg. 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini lisamisel metformiini ja sitagliptiini kombinatsioonile olid tulemuseks statistiliselt olulised platseebokorrigeeritud süstoolse vererõhu väärtuste langused - vastavalt 2,9 mmHg ja 3,9 mmHg.

52-nädalases glimepiriidi aktiivse kontrolliga uuringus olid 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini puhul saavutatud süstoolse vererõhu väärtuste langused algväärtustega võrreldes vastavalt 2,2 mmHg

ja 3,8 mmHg, samas kui glimepiriidiga ravitud isikutel esines süstoolse vererõhu tõus algväärtusega võrreldes 1,0 mmHg võrra.

Alarühma analüüs

2. tüüpi diabeediga patsientidel, kes said ravi ertugliflosiini ja metformiini kombinatsiooniga, täheldati olulisi HbA1c väärtuste langusi vanuse, soo, rassi, rahvuse, geograafilise piirkonna, ravieelse kehamassi indeksi, ravieelse HbA1c väärtuse ja 2. tüüpi diabeedi kestuse järgi määratletud alarühmades.

Kardiovaskulaarsed tulemused

Ertugliflosiini toimet 2. tüüpi diabeediga ning kinnitatud ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanud patsientide kardiovaskulaarsele riskile hinnati uuringus VERTIS CV, mis oli mitmekeskuseline mitmerahvuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga juhupõhine uuring. Uuring võrdles oluliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular event*, MACE) saamise riski ertugliflosiini ja platseebo vahel, kui neid lisati ja kasutati samaaegselt diabeedi ja ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse standardravidega.

Kokku randomiseeriti 8246 patsienti (platseebo N=2747, ertugliflosiin 5 mg N=2752, ertugliflosiin 15 mg N=2747) ja neid jälgiti mediaanselt 3 aasta jooksul. Keskmine vanus oli 64 aastat ja ligikaudu 70% olid meessoost.

Kõigil uuringupatsientidel oli ravieelselt ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeet (HbA1c suurem või võrdne 7%-ga). Keskmine 2. tüüpi diabeedi kestus oli 13 aastat, keskmine ravieelne HbA1c väärtus oli 8,2% ja keskmine eGFR oli 76 ml/min/1,73 m². Ravieelselt oli patsiente ravitud ühe (32%) või enama (67%) diabeediravimiga, sh metformiin (76%), insuliin (47%), sulfonüüluuread (41%), dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorid (11%) ja glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonistid (3%).

Peaaegu kõigil patsientidel (99%) oli ravieelselt kinnitatud ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus. Ligikaudu 24% patsientidest oli anamneesis südamepuudulikkus. Uuringu VERTIS CV esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese MACE (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, mitteletaalne müokardiinfarkt (*myocardial infarction*, MI) või mitteletaalne insult) tekkeni.

Ertugliflosiin näitas MACE puhul platseeboga võrreldes mittehalvemust (vt tabel 8). Tulemused 5 mg ja 15 mg annuste puhul eraldi vastasid tulemustele, mis saavutati kombineeritud annuserühmades.

Ertugliflosiiniga ravitud patsientidel oli hospitaliseerimise määr südamepuudulikkuse tõttu madalam kui platseeboga ravitud patsientidel (vt tabel 8 ja joonis 1).

Tabel 8. MACE ja selle komponentide ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs uuringust VERTIS CV*

Tulemusnäitaja [†]	Platseebo (N=2747)		Ertuglifloosin (N=5499)		Riskitiheduste suhe vs platseebo (CI) [‡]
	N (%)	Juhu määr (100 patsiendi-aasta kohta)	N (%)	Juhu määr (100 patsiendi-aasta kohta)	
MACE (CV surm, mitteletaalne MI või mitteletaalne insult)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Mitteletaalne MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Mitteletaalne insult	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
CV surm	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=patsientide arv, CI=usaldusvahemik, CV=kardiovaskulaarne, MI=müokardiinfarkt.

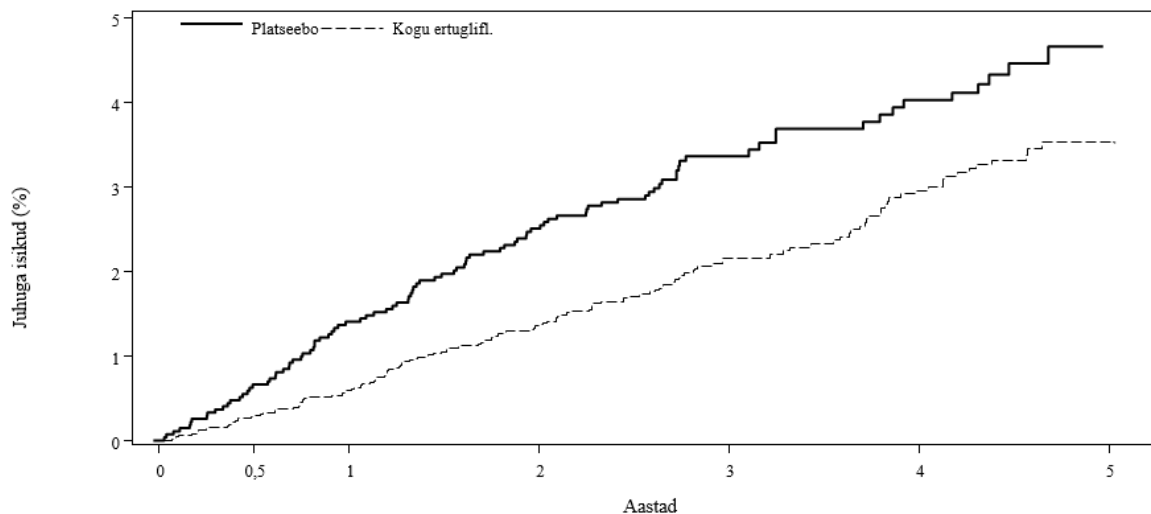
* ravikavatsusliku analüüsi kogum.

[†] MACEt hinnati isikutel, kes võtsid vähemalt ühe annuse uuringuravimit, ja isikutel, kes katkestasid ravi enne uuringu lõppu, tsenseeriti juhud, mis esinesid rohkem kui 365 päeva pärast uuringuravimi viimase annuse võtmist. Teisi tulemusnäitajaid hinnati, kasutades kõiki randomiseeritud isikuid ja juhte, mis esinesid mis tahes ajahetkel pärast uuringuravimi esimese annuse võtmist kuni viimase kontakti kuupäevani. Esimeste juhtude koguarvu analüüsiti kõigi tulemusnäitajate puhul.

[‡] MACE puhul on näidatud CI 95,6%, teiste tulemusnäitajate puhul on näidatud CI 95%.

[#]Ei hinnatud statistilise tähendusega, kuna see ei olnud osa eelnevalt määratletud järjestikuse testimise protseduurist.

Joonis 1: Aeg esimese südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseni



	Ohustatud isikud							
Platseebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219	
Kogu ertuglifloosin	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402	

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Segluromet'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Segluromet

Segluromet'i puhul on näidatud bioekvivalentsust vastavate ertuglifloosiini ja metformiini annuste manustamisega eraldi tablettidena.

Ertuglifloosiin

Üldine sissejuhatus

Ertuglifloosiini farmakokineetika on tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel sarnane. Tasakaaluseisundi keskmised plasma AUC ja C_{max} olid vastavalt 398 ng·h/ml ja 81 ng/ml ertuglifloosiini 5 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel ja 1193 ng·h/ml ja 268 ng/ml ertuglifloosiini 15 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel. Tasakaaluseisund saabub pärast 4- kuni 6-päevast ertuglifloosiini manustamist üks kord ööpäevas. Ertuglifloosiini farmakokineetika ei ole ajast sõltuv ning korduva annustamise järel akumulereerub plasmas kuni 10...40% ertuglifloosiinist.

Imendumine

Pärast 5 mg ja 15 mg ertuglifloosiini ühekordse annuse suukaudset manustamist saabub ertuglifloosiini maksimaalne kontsentratsioon (mediaanne aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni [T_{max}]) 1 tund pärast annuse manustamist tühja kõhuga. Ertuglifloosiini plasma C_{max} ja AUC suurenevad annusega proportsionaalselt pärast 0,5 mg kuni 300 mg ühekordsete annuste manustamist ja pärast 1 mg kuni 100 mg korduvate annuste manustamist. Ertuglifloosiini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 15 mg annuse manustamist on ligikaudu 100%.

Ertuglifloosiini manustamine rasvarikka ja suure kalorisaldusega einega vähendab ertuglifloosiini C_{max} 29% võrra ja pikendab T_{max} 1 tunni võrra, kuid ei muuda AUC väärtust võrreldes tühja kõhuga. Tähtsatud toidu mõju ertuglifloosiini farmakokineetikale ei peeta kliiniliselt oluliseks ning ertuglifloosiini võib manustada koos toiduga või ilma. III faasi kliinilistes uuringutes manustati ertuglifloosiini sõltumatult söögikordadest.

Suure rasvasisaldusega eine mõju ertuglifloosiini ja metformiini farmakokineetikale, kui need manustatakse Segluromet'i tablettidena, on võrreldav eraldi tablettide manustamisel kirjeldatuga. Toit ei mõjutanud oluliselt ertuglifloosiini ega metformiini AUC_{inf} , kuid vähendas keskmist ertuglifloosiini C_{max} ligikaudu 41% võrra ja metformiini C_{max} ligikaudu 29% võrra võrreldes tühja kõhu tingimustega.

Ertuglifloosiin on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) transporterite substraat.

Jaotumine

Ertuglifloosiini intravenoosse annuse keskmine tasakaaluseisundi jaotusruumala on 86 l. Ertuglifloosiini seonduvus plasmavalkudele on 93,6% ja see on sõltumatu ertuglifloosiini plasmakontsentratsioonidest. Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole seonduvus plasmavalkudele märkimisväärselt muutunud. Ertuglifloosiini vere/plasma kontsentratsioonide suhe on 0,66.

Ertuglifloosiin ei ole orgaaniliste anioontransporterite (OAT1, OAT3), orgaaniliste katioontransporterite (OCT1, OCT2) ega orgaaniliste anioone transportivate polüpeptiidide (OATP1B1, OATP1B3) substraat *in vitro*.

Biotransformatsioon

Ertuglifloosiini põhiline kliirensi mehhanism on metabolism. Ertuglifloosiini peamine metaboolne rada on UGT1A9 ja UGT2B7 poolt vahendatud O-glükuroniseerimine kaheks glükuroniidiks, mis

kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Ertuglifloosiini CYP-vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on minimaalne (12%).

Eritumine

Süsteemne plasma kliirens pärast 100 µg annuse intravenooset manustamist oli keskmiselt 11 l/h. Keskmise eliminatsiooni poolväärtusaeg 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli normaalne neerufunktsioon, oli populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel hinnanguliselt 17 tundi. Pärast [¹⁴C]-ertuglifloosiini lahuse suukaudset manustamist tervetele isikutele eritus rooja ja uriiniga vastavalt ligikaudu 41% ja 50% ravimiga seotud radioaktiivsusest. Vaid 1,5% manustatud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul ertuglifloosiinina ja 34% roojaga muutumatul kujul ertuglifloosiinina, mis tõenäoliselt tuleneb glükuroniidmetaboliitide eritumisest sapiga ning järgnevast hüdrolyüsist algravimiks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

I faasi kliinilise farmakoloogia uuringus 2. tüüpi diabeediga ja kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (määratud eGFR järgi) patsientidel suurenes ertuglifloosiini AUC pärast 15 mg ertuglifloosiini ühekordse annuse manustamist keskmiselt ≤ 1,7 korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Sellist ertuglifloosiini AUC suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Puudusid kliiniliselt olulised erinevused ertuglifloosiini C_{max} väärtustes erineva neerufunktsiooni seisundiga rühmades. 24 tunni jooksul uriiniga eritunud glükoosi hulk vähenes koos neerukahjustuse raskusastme tõusuga (vt lõik 4.4). Ertuglifloosiini seondumine plasmavalkudega ei olnud neerukahjustusega patsientidel häiritud.

Maksakahjustus

Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) ei põhjustanud ertuglifloosiini ekspositsiooni suurenemist. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega vähenes ertuglifloosiini AUC ligikaudu 13% võrra ja C_{max} vähenes ligikaudu 21% võrra. Sellist ertuglifloosiini ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Puudub kliiniline kogemus Child-Pugh klass C (raske) maksakahjustusega patsientidega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei olnud ertuglifloosiini seondumine plasmavalkudele häiritud.

Lapsed

Lastel ei ole ertuglifloosiiniga uuringuid läbi viidud.

Vanuse, kehakaalu, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei oma patsiendi vanus, kehakaal, sugu ja rass kliiniliselt olulist mõju ertuglifloosiini farmakokineetikale.

Ravimikoostoimed

Ertuglifloosiini hindamine in vitro

Ertuglifloosiin ja ertuglifloosiini glükuroniidid ei inhibeerinud ega inaktiveerinud *in vitro* uuringutes CYP ensüüme 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ja 3A4 ning ei indutseerinud CYP ensüüme 1A2, 2B6 ja 3A4. Ertuglifloosiin ja ertuglifloosiini glükuroniidid ei inhibeerinud UGT 1A6, 1A9 ega 2B7 aktiivsust *in vitro*. Ertuglifloosiin oli UGT 1A1 ja 1A4 nõrk inhibiitor *in vitro* suuremate kontsentratsioonide juures, mis ei ole kliiniliselt asjakohased. Ertuglifloosiini glükuroniididel puudus mõju nendele isovormidele. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertuglifloosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide, mille eliminatsioon toimub nende ensüümide vahendusel, farmakokineetikat.

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides ei inhibeeri ertuglifloosiin ja ertuglifloosiini glükuroniidid *in vitro* märkimisväärselt P-gp, OCT2, OAT1 või OAT3 transportereid ega transportivaid polüpeptiide OATP1B1 ja OATP1B3. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertuglifloosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide, mis on nende transportvalkude substraadid, farmakokineetikat.

Metformiin

Imendumine

Paastutingimustes võetud 500 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on ligikaudu 50...60%. Uuringud, milles võeti tablettidena ühekordse suukaudse annusena 500...1500 mg ja 850...2550 mg metformiinvesinikkloriidi, näitasid proportsionaalsuse puudumist annuse suurendamisel, mis on tingitud pigem imendumise vähenemisest kui eritumise muutumisest. Metformiinvesinikkloriidi tablettide tavaliste kliiniliste annuste ja annustamisskeemide kasutamisel saavutatakse metformiini tasakaaluseisundi kontsentratsioon plasmas 24...48 tunniga ning see on üldjuhul <1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne plasmakontsentratsioon 5 µg/ml isegi maksimaalsete annuste kasutamisel.

Toit vähendab ja vähesel määral aeglustab metformiini imendumist, nagu näitab C_{max} vähenemine 40%, AUC vähenemine 25% ja T_{max} pikenemine 35 minuti võrra pärast 850 mg metformiini tableti ühekordset manustamist koos toiduga, võrreldes sama tugevusega tableti manustamisega tühja kõhuga. Nende muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiini näiv jaotusruumala (V/F) pärast 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti ühekordset suukaudset manustamist oli keskmiselt 654 ± 358 l. Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Metformiin jaotub ertütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite tuvastatud.

Eritumine

Renaalne kliirens on ligikaudu 3,5 korda suurem kui kreatiini kliirens, mis näitab, et tubulaarne sekretsioon on metformiini peamine eliminatsioonitee. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 90% imendunud metformiinist renaalsel teel esimese 24 tunni jooksul plasma eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 6,2 tundi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Langenud neerufunktsiooniga patsientidel on metformiini poolväärtusajad plasmas ja veres pikenenud ning renaalne kliirens vähenenud proportsionaalselt eGFR vähenemisega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole metformiini farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Vanuse, kehakaalu, soo ja rassi mõju

Piiratud andmed metformiini kontrollitud farmakokineetika uuringutest tervetel eakatel viitavad sellele, et metformiini kogukliirens plasmast on vähenenud, poolväärtusaeg pikenenud ja C_{max} suurenenud võrreldes tervete noorte isikutega. Nendest andmetest nähtub, et vanusega seotud muutused metformiini farmakokineetikas tulenevad peamiselt neerufunktsiooni muutustest.

Metformiini farmakokineetilised parameetrid ei erinenud märkimisväärselt tervete isikute ja 2. tüüpi diabeediga isikute puhul, kui analüüs teostati vastavalt soole. Samuti oli kontrollitud kliinilistes uuringutes 2. tüüpi diabeediga patsientidel metformiini hüperglükeemiavastane toime meestel ja naistel võrreldav.

Metformiini farmakokineetikat ei ole uuritud seoses rassilise kuuluvusega. Metformiini kontrollitud kliinilistes uuringutes 2. tüüpi diabeediga patsientidel oli hüperglükeemiavastane toime võrreldav valgenahalistel (n=249), mustanahalistel (n=51) ja hispaania päritolu isikutel (n=24).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Ertuglifloosin

Korduvannuse toksilisuse uuringud on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel vastavalt kuni 13, 26 ja 39 nädala jooksul. Toksilisuse nähud, mis loeti kahjulikeks, avaldusid üldiselt ekspositsioonide juures, mis olid suuremad või võrdsed 77-kordse seundumata ekspositsiooniga inimesel (AUC) maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas. Enamasti oli toksilisus kooskõlas farmakoloogilise toimega, mis on seotud glükoosi eritumisega uriiniga ning hõlmas kehakaalu ja keharasvade vähenemist, suurenenud toidutarbimist, kõhulahtisust, dehüdratsiooni, seerumi glükoosisisalduse vähenemist ja teiste seeruminäitajate suurenemist, mis kajastavad valguainevahetuse ja glükoneogeneesi suurenemist, elektrolüütide tasakaaluhäireid ja muutusi urineerimises, nagu polüuuria, glükosuuria ja kaltsiuria. Glükosuuria ja/või kaltsiuriaga seotud mikroskoopilisi muutusi täheldati üksnes närilistel, need hõlmasid neerutuubulite laienemist, neerupealiste glomeruloostsooni hüpertroofiat (rotid) ja trabekulaarse luu osakaalu suurenemist (rotid). Kui välja arvata oksendamine, ei täheldatud koertel toksilisi leide annusetasemel, mis ületas 379-kordselt inimese seundumata ekspositsiooni (AUC) maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas.

Kartsinogeensus

Ertuglifloosin

2-aastases hiirte kartsinogeensusuuringus manustati ertuglifloosini suukaudselt sondi abil annustes 5, 15 ja 40 mg/kg ööpäevas. Ertuglifloosiniga seotud neoplastilisi leidusid ei esinenud kuni annusteni 40 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 41 korda suurem kui seundumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas). 2-aastases kartsinogeensusuuringus manustati rottidele suusondi kaudu annuseid 1,5, 5 ja 15 mg/kg ööpäevas. Ertuglifloosiniga seotud neoplastiliste leidude hulka kuulus healoomulise neerupealise medullaarse feokromotsütoomi esinemissageduse suurenemine isastel rottidel, kes said ravimit annuses 15 mg/kg ööpäevas. Leiti, et see tulenes süsivesikute imendumishäirest, mille tagajärjeks olid kaltsiumi homöostaasi muutused ning seda ei peeta inimese puhul asjakohaseks riskiks. Täheldatavat toimet mitteavaldava taseme (*no-observed-effect level*, NOEL) piirväärtuseks oli neoplaasia puhul 5 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 16 korda suurem kui seundumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas).

Metformiin

Pikaajalised kartsinogeensusuuringud on läbi viidud rottidel (annustamise kestus 104 nädalat) ja hiirtel (annustamise kestus 91 nädalat) vastavalt annustes kuni (kaasa arvatud) 900 mg/kg ööpäevas ja 1500 mg/kg ööpäevas. Mõlemad annused ületavad ligikaudu neli korda inimese maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust 2000 mg, kui võrdluse aluseks on kehapiindala. Metformiini kartsinogeensusuuringu kohta ei leitud tõendeid isastel ega ka emastel hiirtel. Samuti ei täheldatud tumorigeenset potentsiaali metformiini kasutamisel isastel rottidel. Emastel rottidel, kes said ravimit annuses 900 mg/kg ööpäevas, leiti siiski suurema esinemissagedusega emaka strooma healoomulisi polüüpe.

Mutageensus

Ertuglifloosin

Ertuglifloosin ei olnud mutageenne ega klastogeenne mikroobse pöördmutatsiooni katses metaboolse aktivatsiooniga või ilma, *in vitro* tsütogeneetika testis (inimese lümfotsüütidel) ja *in vivo* roti mikrotoomade uuringus.

Metformiin

Metformiini mutageense potentsiaali kohta ei leitud tõendeid järgmistest *in vitro* testides: Ames'i test (*S. typhimurium*), geenmutatsiooni test (hiire lümfoomi rakud) või kromosomaalse aberratsiooni test (inimese lümfotsüüdid). Hiirte mikrotoomade *in vivo* testitulemused olid samuti negatiivsed.

Reproduktsioonitoksilisus

Ertuglifloosin

Rottidel läbi viidud fertiilsuse ja embrüonaalse arengu uuringus manustati isastele ja emastele rottidele ertuglifloosini annuseid 5, 25 ja 250 mg/kg ööpäevas. Mõju fertiilsusele ei täheldatud annusega 250 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 386 korda suurem kui seondumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas). Ertuglifloosin ei kahjustanud rottide ja küülikute arengut emasloomade ekspositsioonide juures, mis vastasid AUC põhjal 239- ja 1069-kordsele ekspositsioonile inimesel maksimaalse kliinilise annusega 15 mg ööpäevas. Emasloomale toksilise annuse kasutamisel rottidel (250 mg/kg ööpäevas) täheldati loote elujõulisuse vähenemist ja vistseraalsete vääringute esinemissageduse suurenemist emaslooma ekspositsioonidel, mis ületasid 510-kordselt maksimaalset kliinilist annust 15 mg ööpäevas.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati postnataalse kasvu ja arengu pidurdumist rottidel, kellele manustati ertuglifloosini 6. gestatsioonipäevast kuni 21. laktatsioonipäevani annuses ≥ 100 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal hinnanguliselt 239-kordne ekspositsioon võrreldes inimesel maksimaalse kliinilise annusega 15 mg ööpäevas täheldatuga). Suguline küpsemine hilines mõlemal sool annusetasemel 250 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal hinnanguliselt 620-kordne seondumata ekspositsioon võrreldes inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas täheldatuga).

Kui ertuglifloosini manustati juveniilsetele rottidele 21. kuni 90. postnataalsel päeval, perioodil, mil neerude areng vastab inimese raseduse teise trimestri lõpule ja kolmandale trimestrile, täheldati neerude massi suurenemist, neeruvaagnate ja -tuubulite laienemist ning neerutuubulite mineralisatsiooni ekspositsioonidel, mis AUC põhjal ületasid 13-kordselt maksimaalset kliinilist annust 15 mg ööpäevas. Toimeid luudele (lühem reieluu pikkus, reieluu trabekulaarse koe suurenemine) ning puberteeti edasilükkavat mõju täheldati ekspositsioonidel, mis AUC põhjal ületasid 817-kordselt maksimaalset inimestele soovitatavat annust 15 mg ööpäevas. Toimed neerudele ja luudele ei olnud täielikult pöörduvad pärast 1-kuulist taastumisperioodi.

Metformiin

Metformiin ei kahjustanud isaste või emaste rottide fertiilsust manustamisel annustes 600 mg/kg ööpäevas, mis vastab ligikaudu kolmekordsele inimeste maksimaalsele soovitatavale ööpäevasele annusele, kui võrdluse aluseks on kehapindala. Metformiin ei kahjustanud arengulisi tulemusi manustamisel rottidele ja küülikutele annustes kuni 600 mg/kg ööpäevas. See vastab ekspositsioonile, mis ületab rottidel ja küülikutel vastavalt ligikaudu 2 ja 6 korda ekspositsiooni inimese maksimaalse soovitatava annuse 2000 mg puhul, kui võrdluse aluseks on kehapindala. Lootelt määratud kontsentratsioonid näitasid, et metformiin läbib platsentaarbarjääri osaliselt.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Povidoon K29-32 (E1201)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kros povidoon (E1202)
Naatriumlaurüülsulfaat (E487)
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Segluromet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464)
Hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Karnaubavaha (E903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464)
Hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC/PA/alumiinium blistrid.

Pakendid 14, 28, 56, 60, 168, 180 ja 196 õhukese polümeerikattega tabletiga perforreerimata blistrites.

Pakendid 30x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforreeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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

Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertuglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEKARP - SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertuglifloosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertuglifloosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

49 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1265/029

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertugliflosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertugliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEKARP - SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertugliflosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertugliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

49 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1265/030

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Segluromet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertugliflosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertugliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEKARP - SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Segluromet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertuglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

49 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1265/031

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertugliflosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertugliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEKARP - SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertuglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

49 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1265/032

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletid
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Segluromet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Segluromet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Segluromet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertuglifloosin/metformiinvesinikkloriid (*ertugliflozinum/metformini hydrochloridum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Segluromet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Segluromet'i võtmist
3. Kuidas Segluromet'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Segluromet'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Segluromet ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Segluromet

Segluromet sisaldab kahte toimeainet, ertuglifloosiini ja metformiini. Mõlemad kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse suukaudseteks diabeediravimiteks. Need on suhkurtõve raviks suu kaudu manustatavad ravimid.

- Ertuglifloosin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitoriteks.
- Metformiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse biguaanideks.

Milleks Segluromet'i kasutatakse

- Segluromet alandab veresuhkru taset 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel (vanuses 18 aastat ja vanemad).
- See võib aidata ennetada ka südamepuudulikkust 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.
- Segluromet'i saab kasutada ertuglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmise asemel.
- Segluromet'i saab kasutada eraldi või koos mõne teise veresuhkru taset alandava ravimiga.
- Segluromet'i võtmise ajal peate te jätkuvalt järgima oma füüsilise koormuse plaani ja toitumiskava.

Kuidas Segluromet toimib

- Ertuglifloosin blokeerib neerudes SGLT2 valgu. See põhjustab veresuhkru eritumise uriiniga.
- Metformiin vähendab suhkru (glükoosi) tootmist maksas.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on seisund, mille korral teie kehas ei toodeta piisavalt insuliini või kui teie kehas toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui peaks. See toob kaasa kõrge suhkruisalduse teie veres. Kui see juhtub, võib see viia tõsiste meditsiiniliste probleemideni, nagu südamehaigus, neeruhaigus, nägemiskaotus ja verevarustuse häired.

2. Mida on vaja teada enne Segluromet'i võtmist

Segluromet'i ei tohi võtta

- kui olete ertuglifloosiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on neerufunktsiooni oluline langus või te vajate dialüüsi;
- kui teil on ravimata suhkurtõbi, näiteks koos raske hüperglükeemia (veresuhkru kõrge tase), iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kiire kehakaalu languse, laktatsidoosiga (vt allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoosiga. Ketoatsidoos on seisund, mille korral nn ketokehad kuhjuvad veres, mis võib viia diabeetilise prekoomani. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire sügav hingamine, unisus või ebatavalise puuviljalõhnaga hingeõhk;
- kui teil on raske infektsioon või dehüdratsioon;
- kui teil on hiljuti olnud südameinfarkt või esineb raskeid vereringeprobleeme, näiteks šokk või hingamisraskused;
- kui teil on maksaprobleeme;
- kui te tarbite suurtes kogustes alkoholi (kas regulaarselt või aeg-ajalt) (vt lõik „Segluromet koos alkoholiga“).

Ärge võtke Segluromet'i, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Segluromet'i võtmist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Laktatsidoosi risk

Segluromet võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eeskätt juhul, kui teie neerud ei tööta hästi. Laktatsidoosi tekkerisk on suurenenud ka ravimata suhkurtõve, tõsiste infektsioonide, pikaajalise paastumise või alkoholi tarbimise, dehüdratsiooni (vt lisainfo allpool), maksaprobleemide ja mis tahes haigusseisundite puhul, mille puhul mõnes kehaosas on vähenenud hapnikuvarustus (nt äge raske südamehaigus). Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, küsige oma arstilt juhiseid edasiseks tegutsemiseks.

Katkestage Segluromet'i võtmine lühiajaliselt, kui teil on mõni seisund, millega võib kaasneda dehüdratsioon (veetustumine ehk oluline organismi vedelikukaotus), nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, viibimine kuuma käes või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Küsige oma arstilt juhiseid edasiseks tegutsemiseks.

Katkestage Segluromet'i võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil esineb mõni laktatsidoosi sümptom, sest selle seisundi korral võite langeda koomasse.

Laktatsidoosi sümptomiteks on:

- oksendamine;
- maovalu (kõhuvalu);
- lihaskrambid;
- üldine halb enesetunne koos suure väsimusega;
- hingamisraskused;
- kehatemperatuuri langus ja südame löögisageduse vähenemine.
- Laktatsidoos on erakorraline meditsiiniline seisund ning seda peab ravima haiglas.

Enne Segluromet'i võtmist ja selle võtmise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on probleeme neerudega. Teie arst võib teha vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi teie neerud töötavad;
- kui teil on või on olnud kuseteede infektsioone;
- kui teil on või on olnud tupe või peenise pärmseeninfektsioone;
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. Segluromet'i ei tohi kasutada selle seisundi raviks, kuna see võib nendel patsientidel suurendada diabeetilise ketoatsidoosi riski;
- kui te võtate teisi suhkurtõve ravimeid; teatud ravimite kasutamisel võib teil tõenäolisemalt tekkida veresuhkru madal tase;

- kui teil võib olla dehüdratsiooni (veetustumise) risk (näiteks kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriinootmist [diureetikumid] või langetavad vererõhku või kui te olete üle 65-aastane). Uurige arstilt, kuidas dehüdratsiooni ära hoida;
- kui teil esineb kiire kehakaalu langus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, liigne janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus või kui teie uriini või higi lõhn on muutunud, pöörduge koheselt oma arsti poole või lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad viidata diabeetilisele ketoatsidoosile - see on seisund, mis võib tekkida suhkurtõve korral, kui teie uriinis või veres on suurenenud ketokehade tase; seda saab kindlaks teha analüüsidega. Diabeetilise ketoatsidoosi tekkerisk võib olla suurenenud pikaajalisel paastumisel, liigsel alkoholitarbimisel, dehüdratsiooni korral, insuliini annuse järsul vähendamisel või insuliinivajaduse suurenemisel seoses kirurgilise operatsiooni või tõsise haigusega.

Tähtis on regulaarselt kontrollida oma jalgade seisundit ja pidada kinni kõigist jalahooldusealastest soovitustest, mille tervishoiutöötaja teile on andnud.

Kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige otsekohe oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid raske või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

Kui seda ravimit kasutatakse koos insuliiniga või ravimitega, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärmeist, on võimalik veresuhkru taseme langus (hüpoglükeemia). Teie arst võib vähendada teie insuliini või teise ravimi annust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil seisab ees suurem kirurgiline operatsioon, siis peate lõpetama Segluromet'i võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal taas alustama oma ravi Segluromet'iga.

Ravi ajal Segluromet'iga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui olete eakas ja/või teie neerufunktsioon on halvenenud.

Glükoos uriinis

Tulenevalt Segluromet'i toimemehhanismist on selle ravimi kasutamise ajal teie uriinianalüüs positiivne suhkru (glükoosi) suhtes.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastased lapsed ja noorukid ei tohi seda ravimit võtta. On teadmata, kas see ravim on ohutu ja efektiivne, kui seda kasutatakse alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Segluromet

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Te võite vajada sagedasemaid veresuhkru ja neerufunktsiooni analüüse; võimalik, et teie arst peab kohandama teie Segluromet'i annust. Eeskätt rääkige oma arstile:

- kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriinootmist (diureetikumid);
- kui te kasutate teisi ravimeid, mis alandavad teie veresuhkrut, nagu insuliin, või ravimid, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärmeist;
- kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse valu ja põletiku raviks (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid, nt ibuprofeen ja tselekoksiib);
- kui te võtate teatud kõrgvererõhutõve ravimeid (AKE inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptori antagonistid);

- kui te võtate kortikosteroide (kasutatakse mitmesuguste seisundite, nt raske nahapõletiku või astma raviks);
- kui te võtate beeta-2 agoniste, nagu salbutamool või terbutaliin (kasutatakse astma raviks);
- kui te võtate ravimeid, mis võivad muuta metformiini sisaldust veres, eriti kui teie neerude töö on vähenenud (verapamiil, rifampitsiin, tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool, krisotiniib või olapariib).

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige sellest oma arstile.

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, vereringesse, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate lõpetama Segluromet'i võtmise kas enne süstet või süste saamise hetkel. Teie arst otsustab, millal peate ravi peatama ja millal võite taas jätkata ravi Segluromet'iga.

Segluromet koos alkoholiga

Hoiduge liigsest alkoholi tarbimisest Segluromet'i võtmise ajal, sest see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Segluromet kahjustab teie sündimata last. Kui olete rase, rääkige oma arstiga, kuidas on kõige parem hoida veresuhkru taset kontrolli all sel ajal, kui olete rase. Te ei tohi kasutada Segluromet'i, kui te olete rase.

Ei ole teada, kas Segluromet eritub rinnapiima. Rääkige oma arstiga sellest, kuidas on kõige parem toita teie last, kui te võtate seda ravimit. Ärge kasutage Segluromet'i, kui te toidate last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võib selle ravimi võtmisel kombinatsioonis insuliiniga või ravimitega, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärmeist, esineda veresuhkrutaseme liigset langust (hüpopglükeemiat), mis võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu värisemine, higistamine ja nägemishäired ning mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega kasutage mingeid tööriistu või masinaid, kui teil esineb Segluromet'i võtmise ajal pearinglust.

Segluromet sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Segluromet'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Segluromet'i soovitatav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas.
- Segluromet'i annus, mida te võtate, sõltub teie seisundist ja sellest, kui suuri ertugliflosiini ja metformiini annuseid te vajate veresuhkru kontrolli all hoidmiseks.
- Teie arst määrab teile õige annuse. Ärge muutke oma annust, välja arvatud juhul kui arst on seda teile soovitanud.

Kuidas seda ravimit võetakse

- Neelake tablett alla; kui teil on raskusi neelamisega, võite tableti purustada või peenestada.
- Võtke üks tablett kaks korda ööpäevas. Püüdke see võtta iga päev samal kellaajal; see aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.

- Kõige parem on võtta tablett toidukorra ajal. See vähendab riski maoärrituse tekkeks.
- Segluromet'i võtmise ajal peate te jätkuvalt kinni pidama oma füüsilise koormuse plaanist ja toitumiskavast.

Kui te võtate Segluromet'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Segluromet'i, rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Kui te unustate Segluromet'i võtta

See, mida teha, kui te unustate tableti võtta, sõltub sellest, kui palju aega on jäänud järgmise annuseni:

- Kui järgmise annuseni on jäänud 12 tundi või rohkem, võtke Segluromet'i annus niipea, kui see teile meenub. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuseni on jäänud vähem kui 12 tundi, jätke unustatud annus vahele. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust korraga), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Segluromet'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Veresuhkru tasemed võivad tõusta, kui lõpetate selle ravimi võtmise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe oma arsti poole või lähimasse haiglasse, kui teil on mõni järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest:

Laktatsidoos (väga harv, võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st)

Segluromet võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui see juhtub, peate lõpetama Segluromet'i võtmise ja otsekohe pöörduma oma arsti poole või lähimasse haiglasse, sest laktatsidoosi tõttu võite langeda koomasse.

Diabeetiline ketoatsidoos (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

Need on diabeetilise ketoatsidoosi nähud (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

- ketokehade taseme tõus uriinis või veres,
- kiire kehakaalu langus,
- iiveldus või oksendamine,
- kõhuvalu,
- liigne janu,
- sügav ja kiire hingamine,
- segasus,
- ebatavaline unisus või väsimus,
- magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus, uriini või higi lõhna muutus.

See võib esineda sõltumata vere glükoosisisaldusest. Teie arst võib otsustada ajutiselt või püsivalt lõpetada teie ravi Segluromet'iga.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit ehk Fournier' gangreen (teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede tõsine infektsioon (sümptomite kohta vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui te märkate mis tahes eespool loetletud kõrvaltoimet, pöörduge koheselt oma arsti poole või lähimasse haiglasse.

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole, kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

Kuseteede infektsioon (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

Kuseteede infektsiooni nähud on:

- põletav tunne urineerimisel;
- häguse välimusega uriin;
- valu vaagnas või selja keskosas (kui põletik haarab neerusid).

Ehkki neid esineb vaid aeg-ajalt, palun rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib palavik või te näete oma uriinis verd.

Dehüdratsioon (keha liigne vedelikukaotus; sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

Dehüdratsiooni sümptomiteks on:

- suukuivus;
- pearinglus-, jooanud või nõrk tunne, eriti püsti tõustes;
- minestamine.

Teil võib tõenäolisemalt tekkida dehüdratsioon:

- kui teil on probleeme neerudega;
- kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriini tootmist (diureetikume) või langetavad vererõhku;
- kui te olete 65-aastane või vanem.

Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia; sage)

Teie arst räägib teile, kuidas ravida madalat veresuhkrut ning mida teha, kui teil tekib mõni allpool loetletud sümptomitest või nähtudest. Arst võib vähendada teie insuliini või teise suhkurtõve ravimi annust.

Madala veresuhkru taseme korral võivad esineda järgmised nähud ja sümptomid:

- peavalu,
- uimasus,
- ärrituvus,
- näljatunne,
- pearinglus,
- segasus,
- higistamine,
- närvilisus,
- nõrkus,
- kiire südame löögisagedus.

Kui märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest, pöörduge niipea kui võimalik oma arsti poole.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage

- tupe pärmseeninfektsioon (soor)
- iiveldus
- oksendamine
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- isukaotus

Sage

- peenise pärmseeninfektsioon

- muutused urineerimises, sh tugev tung sagedamini urineerida, suuremad uriini kogused või õine urineerimine
- janu
- sügelus tupes
- maitsetundlikkuse muutus
- vereanalüüsides võib esineda vere ureasisalduse muutus
- vereanalüüsides võib esineda muutusi üldkolesterooli ja nn halva kolesterooli, mida nimetatakse madala tihedusega lipoproteiinide (LDL)-kolesterooliks (see on teatud tüüpi rasv teie veres), tasemetes
- vereanalüüsides võib esineda punaste vereliblede hulga (seda nimetatakse hemoglobiiniks) muutusi
- B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine veres või vaegus (sümptomite hulka võivad kuuluda äärmine väsimus (kurnatus), valus ja punetav keel (glossiit), torkimistunne (paresteesia) või kahvatu või kollakas nahk). Arst võib teha teile mõned analüüsid, et leida teie sümptomite põhjused, sest mõned neist võivad olla tekkinud ka diabeedi või teiste haiguste tagajärjel.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- vereanalüüsides võib esineda neerufunktsiooniga seotud muutusi (nt kreatiniin)

Väga harv

- häired maksafunktsiooni analüüsides
- hepatiit (maksaprobleem)
- nõgestõbi
- nahapunetus
- sügelus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Segluromet'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või sellel on märke avamisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Segluromet sisaldab

- Toimeained on ertuglifloosiin ja metformiin.
 - Üks Segluromet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertuglifloosiin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertuglifloosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

- Üks Segluomet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 2,5 mg ertuglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
 - Üks Segluomet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertuglifloosinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
 - Üks Segluomet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ertuglifloosin-L-püroglutaamhapet, mis vastab 7,5 mg ertuglifloosinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
 - Teised koostisosad on:
 - tableti tuum: povidoon (K29-32) (E1201), mikrokristalliline tselluloos (E460), krospovidoon (E1202), naatriumlaaurüülsulfaat (E487), magneesiumstearaat (E470b).
 - tableti kate: Segluomet 2,5 mg/850 mg tabletid ja Segluomet 7,5 mg/850 mg tabletid: hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüütselluloos (E463), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), karnaubavaha (E903).
- Segluomet 2,5 mg/1000 mg tabletid ja Segluomet 7,5 mg/1000 mg tabletid: hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüütselluloos (E463), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), karnaubavaha (E903).

Kuidas Segluomet välja näeb ja pakendi sisu

- Segluomet 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on beežid 18 x 10 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „2.5/850“ ja teine küljel on sile.
- Segluomet 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad 19,1 x 10,6 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „2.5/1000“ ja teine küljel on sile.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on tumepruunid 18 x 10 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „7.5/850“ ja teine küljel on sile.
- Segluomet 7,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on punased 19,1 x 10,6 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „7.5/1000“ ja teine küljel on sile.

Segluomet on saadaval alumiinium/PVC/PA/alumiinium blistrites. Pakendi suurused on 14, 28, 56, 60, 168, 180 ja 196 õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blistrites ja 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.