

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Bež, ovalna, filmom obložena tableta dimenzija 18 x 10 mm, s utisnutom oznakom „2.5/850“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, ovalna, filmom obložena tableta dimenzija 19,1 x 10,6 mm, s utisnutom oznakom „2.5/1000“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Tamnosmeđa, ovalna, filmom obložena tableta dimenzija 18 x 10 mm, s utisnutom oznakom „7.5/850“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Crvena, ovalna, filmom obložena tableta dimenzija 19,1 x 10,6 mm, s utisnutom oznakom „7.5/1000“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Segluromet je indiciran kao dopuna dijeti i tjelovježbi za liječenje dijabetesa melitusa tipa 2 u odraslih osoba:

- u bolesnika u kojih glikemija nije dostatno regulirana primjenom najviše podnošljive doze monoterapije metformina
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa u bolesnika u kojih glikemija nije dostatno regulirana metforminom i tim lijekovima
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom ertugliflozina i metformina u zasebnim tabletama.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinacije lijekova, učinke na regulaciju glikemije, kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s urednom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. glomerular filtration rate, GFR] ≥ 90 ml/min)

Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan. Dozu treba individualno prilagoditi prema bolesnikovu postojećem režimu, učinkovitosti i podnošljivosti, koristeći preporučenu dnevnu dozu ertugliflozina od 5 mg ili 15 mg i ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu metformina.

U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se korigirati to stanje prije uvođenja lijeka Segluromet (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike u kojih glikemija nije dostatno regulirana monoterapijom metforminom (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa)

Preporučena početna doza lijeka Segluromet treba osigurati primjenu 2,5 mg ertugliflozina dvaput na dan (dnevna doza od 5 mg) i dozu metformina sličnu dozi koju bolesnik već uzima. U bolesnika koji dobro podnose ukupnu dnevnu dozu ertugliflozina od 5 mg, doza se može povećati do ukupne dnevne doze ertugliflozina od 15 mg ako je potrebna dodatna regulacija glikemije.

Za bolesnike koji su do sada uzimali zasebne tablete ertugliflozina i metformina

Bolesnici koji prelaze sa zasebnih tableta ertugliflozina (ukupna dnevna doza 5 mg ili 15 mg) i metformina na lijek Segluromet trebaju primati istu dnevnu dozu ertugliflozina i metformina koju već uzimaju ili najbližnju terapijski prikladnu dozu metformina.

Kada se Segluromet primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom, možda će biti potrebno smanjiti dozu inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, treba je uzeti čim se sjeti. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze lijeka Segluromet odjednom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Treba ocijeniti GFR prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba ocjenjivati i češće, npr. svakih 3 - 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se uvođenje ovog lijeka u bolesnika u kojih je GFR manji od 45 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Budući da je djelotvornost ertugliflozina u snižavanju glikemijskih vrijednosti smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega će vjerojatno potpuno izostati, ukoliko je potrebna daljnja regulacija glikemije potrebno je razmotriti uvođenje dodatnih antihiperглиkemijskih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Poželjno je podijeliti maksimalnu dnevnu dozu metformina na 2 - 3 dnevne doze. Prije nego što se razmotri uvođenje metformina u bolesnika kojima je GFR < 60 ml/min treba procijeniti čimbenike koji bi mogli povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4).

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Segluromet, umjesto fiksne kombinacije treba primijeniti pojedinačne sastavnice.

<u>GFR u ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Maksimalna dnevna doza je 15 mg. Liječenje započeti s dozom od 5 mg. Prema potrebi dalje povećavati do doze od 15 mg radi postizanja regulacije glikemije.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 15 mg. Liječenje započeti s dozom od 5 mg. Prema potrebi dalje povećavati do doze od 15 mg radi postizanja regulacije glikemije.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Ne preporučuje se uvođenje lijeka.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Ne preporučuje se.

Oštećenje funkcije jetre

Segluromet je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Starije osobe

U starijih osoba veća je vjerojatnost smanjene funkcije bubrega. Budući da nakon uvođenja ertugliflozina mogu nastupiti poremećaji funkcije bubrega, a poznato je da se metformin u značajnoj mjeri izlučuje putem bubrega, Segluromet treba primjenjivati uz oprez u starijih bolesnika. Potrebno je redovito kontrolirati funkciju bubrega radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, osobito u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Treba uzeti u obzir funkciju bubrega i rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Segluromet u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Segluromet treba uzimati peroralno dvaput na dan s hranom kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom. U slučaju poteškoća s gutanjem, tablete se mogu prelomiti ili zdrobiti jer se radi o formulaciji s trenutnim oslobađanjem.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza [DKA]);
- dijabetička pretkoma;
- teško zatajenje bubrega (GFR manji od 30 ml/min), terminalna faza bubrežne bolesti ili bolesnici na dijalizi (vidjeti dio 4.4);
- akutno stanje koje može utjecati na funkciju bubrega, kao što je:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok;
- akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva, kao što je:
 - zatajenje srca ili disanja,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok;
- oštećenje funkcije jetre;
- akutno trovanje alkoholom, alkoholizam.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Segluromet se ne smije primjenjivati u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 1. Može povećati rizik od dijabetičke ketoacidoze (DKA) u tih bolesnika.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teško povraćanje, proljev, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kada se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno narušiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL]). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontroliran dijabetes, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s

hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnike i/ili njegovatelje treba informirati o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi ($< 7,35$), povišene razine laktata u plazmi (> 5 mmol/l) te povećan anionski procijep i omjer laktata i piruvata.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanog rizika od laktacidoze. Primjenu lijeka Segluromet treba prekinuti prije ili u vrijeme provođenja postupka oslikavanja i nastaviti je najmanje 48 sati nakon pretrage, pod uvjetom da se ponovnom procjenom utvrdi da je funkcija bubrega stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da djelotvornost ertugliflozina u regulaciji glikemije ovisi o funkciji bubrega, ona je smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, dok u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega vjerojatno potpuno izostaje (vidjeti dio 4.2).

Liječenje lijekom Segluromet ne treba započinjati u bolesnika kojima je GFR manji od 45 ml/min. Primjenu lijeka Segluromet treba prekinuti kada je GFR trajno manji od 45 ml/min.

Treba ocijeniti GFR prije početka liječenja i redovito nakon toga (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se češće praćenje funkcije bubrega u bolesnika kojima je GFR manji od 60 ml/min. Metformin je kontraindiciran u bolesnika kojima je GFR < 30 ml/min, a njegovu primjenu treba privremeno obustaviti ako su prisutna stanja koja utječu na funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

Kirurški zahvat

Primjena lijeka Segluromet mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Liječenje se može ponovno uvesti tek nakon što od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prođe najmanje 48 sati, pod uvjetom da se ponovnom procjenom utvrdi da je funkcija bubrega stabilna.

Hipotenzija/deplecija volumena

Ertugliflozin uzrokuje osmotsku diurezu, što može dovesti do smanjenja intravaskularnog volumena. Stoga nakon uvođenja lijeka Segluromet može doći do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m² ili klirens kreatinina [CrCl] manji od 60 ml/min), starijih bolesnika (≥ 65 godina), bolesnika koji uzimaju diuretike ili bolesnika liječenih antihipertenzivima koji imaju hipotenziju u anamnezi. Prije uvođenja lijeka Segluromet potrebno je ocijeniti volumni status i po potrebi ga korigirati. Nakon uvođenja terapije bolesnike treba pratiti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi.

Zbog svog mehanizma djelovanja, ertugliflozin inducira osmotsku diurezu, povišuje razine kreatinina u serumu i smanjuje eGFR. Povišenja vrijednosti kreatinina u serumu i smanjenja eGFR-a bila su veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

U slučaju stanja koja bi mogla dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje hematokrita) i elektrolita u bolesnika koji primaju ertugliflozin. Treba razmotriti privremeni prekid liječenja dok se gubitak tekućine ne korigira.

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih inhibitorima suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose co-transporter-2*, SGLT2), uključujući ertugliflozin, u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet prijavljeni su rijetki slučajevi DKA, uključujući slučajeve opasne po život i one sa smrtnim ishodom. U brojnim se slučajevima stanje očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, niže od 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost nastupa DKA veća kod primjene viših doza ertugliflozina.

U slučaju nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od DKA. Pojave li se ti simptomi, potrebno je odmah ocijeniti bolesnike kako bi se utvrdilo radi li se o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se posumnja na DKA ili se DKA dijagnosticira, liječenje lijekom Segluromet potrebno je odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje lijekom Segluromet može se ponovno započeti kada se razine ketona vrata u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije uvođenja lijeka Segluromet potrebno je u bolesnikovoj anamnezi razmotriti čimbenike koji bi mogli stvoriti predispoziciju za ketoacidozu.

Bolesnici koji bi mogli imati povećan rizik od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici s dijabetesom tipa 2 i niskom vrijednošću C-peptida, ili s latentnim autoimunim dijabetesom u odraslih [engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA] ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su smanjene doze inzulina te bolesnike s povećanom potrebom za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. Inhibitore SGLT2 u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

Ne preporučuje se ponovno uvoditi liječenje inhibitorom SGLT2 u bolesnika koji su prethodno doživjeli DKA tijekom liječenja inhibitorom SGLT2, osim ako se ne utvrdi i ukloni neki drugi očiti precipitirajući faktor.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Segluromet u bolesnika s dijabetesom tipa 1 nisu ustanovljene, pa se Segluromet ne smije primjenjivati za liječenje bolesnika s dijabetesom tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da je učestalost DKA česta u bolesnika s dijabetesom tipa 1 koji se liječe inhibitorima SGLT2.

Amputacije donjih ekstremiteta

U ispitivanju dugoročnih kardiovaskularnih ishoda pod nazivom VERTIS CV (engl. *eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), provedenom u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću, prijavljena incidencija netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta) iznosila je 2% (0,57 ispitanika s događajem na 100 bolesnik-godina) uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 2,1% (0,60 ispitanika s događajem na 100 bolesnik-godina) uz ertugliflozin u dozi od 15 mg odnosno 1,6% (0,47 ispitanika s događajem na 100 bolesnik-godina) uz placebo. Stope događaja amputacija donjih ekstremiteta iznosile su 0,75 i 0,96 događaja na 100 bolesnik-godina uz ertugliflozin u dozi od 5 mg i ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 0,74 događaja na 100 bolesnik-godina uz placebo. U dugoročnim kliničkim ispitivanjima inhibitora SGLT2 u liječenju dijabetes melitusa tipa 2 opažen je porast broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato radi li se o učinku skupine lijekova. Bolesnike s dijabetesom važno je savjetovati o rutinskoj preventivnoj njezi stopala.

Hipoglikemija kod istodobne primjene inzulina i inzulinskih sekretagoga

Ertugliflozin može povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom i/ili inzulinskim sekretagogom, za koje je poznato da izazivaju hipoglikemiju (vidjeti dio 4.8). Stoga će kod primjene u kombinaciji s lijekom Segluromet možda biti potrebna manja doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Genitalne gljivične infekcije

Ertugliflozin povećava rizik od genitalnih gljivičnih infekcija. U ispitivanjima inhibitora SGLT2, bolesnici s genitalnim gljivičnim infekcijama u anamnezi i neobrezani muškarci imali su veću vjerojatnost razvoja genitalnih gljivičnih infekcija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti i liječiti na odgovarajući način.

Infekcije mokraćnih puteva

Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcija mokraćnih puteva (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ertugliflozina tijekom liječenja pijelonefritisa ili urosepse.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnica i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Segluromet te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici mogu imati povećan rizik od deplecije volumena i oštećenja funkcije bubrega. Bolesnici u dobi od 65 i više godina liječeni ertugliflozinom imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena u usporedbi s mlađim bolesnicima. Rizik od laktacidoze povezane s metforminom povećava se s dobi bolesnika jer u starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost oštećenja funkcije jetre, bubrega ili srca nego u mlađih bolesnika. U ispitivanju dugoročnih kardiovaskularnih ishoda VERTIS CV sigurnost i djelotvornost bile su slične u bolesnika u dobi od 65 i više godina u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Češće kontrolirajte funkciju bubrega u starijih bolesnika.

Zatajenje srca

Nema iskustva iz kliničkih ispitivanja ertugliflozina u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA (engl. *New York Heart Association*) stupnja IV.

Laboratorijske pretrage mokraćne

Zbog mehanizma djelovanja ertugliflozina, bolesnici koji uzimaju Segluromet imat će pozitivan nalaz testa na glukozu u mokraći. Za praćenje regulacije glikemije treba koristiti druge metode.

Utjecaj na test za određivanje vrijednosti 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije testom za određivanje vrijednosti 1,5-AG jer mjerenja nisu pouzdana za ocjenjivanje regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju lijekove koji sadrže inhibitor SGLT2. Za praćenje regulacije glikemije treba koristiti druge metode.

Nedostatak vitamina B₁₂

Metformin može sniziti razine vitamina B₁₂ u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B₁₂ povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja, i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B₁₂. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B₁₂ (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B₁₂ u serumu. U bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B₁₂ moglo bi biti potrebno periodički pratiti razine vitamina B₁₂. Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se provodi odgovarajuće liječenje za korigiranje nedostatka vitamina B₁₂ u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija drugih lijekova s lijekom Segluromet; međutim, takva su ispitivanja provedena s pojedinačnim djelatnim tvarima lijeka Segluromet – ertugliflozinom i metforminom.

Ertugliflozin

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Ertugliflozin može pridonijeti diuretičkom učinku diuretika te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureje, izazivaju hipoglikemiju. Ertugliflozin može povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom i/ili inzulinskim sekretagogom. Stoga će kod primjene u kombinaciji s lijekom Segluromet možda biti potrebna manja doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku ertugliflozina

Primarni mehanizam klirensa ertugliflozina je metabolizam posredovan enzimima UGT1A9 i UGT2B7.

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih ispitanika uz primjenu samo jedne doze ukazuju na to da sitagliptin, metformin, glimepirid ili simvastatin ne mijenjaju farmakokinetiku ertugliflozina.

Primjena višestrukih doza rifampicina (induktora uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaze [UGT] i enzima citokrom P450 [CYP]) smanjuje područje ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena (AUC) i vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) ertugliflozina za 39% odnosno 15%. Budući da se to smanjenje izloženosti ne smatra klinički značajnim, ne preporučuje se prilagođavanje doze. Ne očekuje se klinički značajan učinak kod primjene drugih induktora (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala).

Učinak inhibitora UGT-a na farmakokinetiku ertugliflozina nije klinički ispitan, ali se moguće povećanje izloženosti ertugliflozinu zbog inhibicije UGT-a ne smatra klinički značajnim.

Učinci ertugliflozina na farmakokinetiku drugih lijekova

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da ertugliflozin nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina, metformina i glimepirida.

Istodobna primjena simvastatina i ertugliflozina povisila je AUC i C_{max} simvastatina za 24% odnosno 19%, dok su se AUC i C_{max} simvastatinske kiseline povećali za 30% odnosno 16%. Mehanizam tih malih povećanja vrijednosti AUC-a i C_{max} simvastatina i simvastatinske kiseline nije poznat i nije posljedica inhibicije polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) ertugliflozinom. Ta se povećanja ne smatraju klinički značajnima.

Metformin

Ne preporučuje se istodobna primjena

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena lijeka Segluromet mora se prekinuti prije ili u vrijeme provođenja postupka oslikavanja i ne smije se nastaviti dok ne prođe najmanje 48 sati nakon pretrage, i to pod uvjetom da se ponovnom procjenom utvrdi da je funkcija bubrega stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kombinacije kod kojih je potreban oprez pri primjeni

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (engl. *cyclo-oxygenase*, COX) II, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici, osobito diuretici Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

*Prijenosnici organskih kationa (engl. *organic cation transporters*, OCT)*

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina sa:

- inhibitorima prijenosnika OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti djelotvornost metformina,
- induktorima prijenosnika OCT1 (kao što je rifampicin) može pospješiti gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina,
- inhibitorima prijenosnika OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina kroz bubrege i tako povisiti koncentraciju metformina u plazmi,
- inhibitorima oba prijenosnika OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može izmijeniti djelotvornost i eliminaciju metformina kroz bubrege.

Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s metforminom, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, jer može doći do povećanja koncentracije metformina u plazmi. Ako je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti djelotvornost metformina.

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemski i lokalno), beta-2 agonisti i diuretici imaju intrinzičku hiperglikemijsku aktivnost. O tome treba informirati bolesnika i češće pratiti razinu glukoze u krvi, osobito na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom liječenja drugim lijekom i nakon prekida takvog liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Segluromet u trudnica.

Ograničena količina podataka ukazuje na to da primjena metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama nisu pokazala štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Podaci o primjeni ertugliflozina u trudnica su ograničeni. Prema rezultatima iz ispitivanja na životinjama, ertugliflozin može utjecati na razvoj i sazrijevanje bubrega (vidjeti dio 5.3). Stoga se Segluromet ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema informacija o prisutnosti ertugliflozina u majčinom mlijeku, učincima na dojenče ni učincima na proizvodnju mlijeka. Metformin je prisutan u majčinom mlijeku. Ertugliflozin i metformin prisutni su u mlijeku ženki štakora u laktaciji. Ertugliflozin je utjecao na mladunčad ženki štakora u laktaciji.

U juvenilnih štakora koji su primali ertugliflozin primijećeni su farmakološki posredovani učinci (vidjeti dio 5.3). Budući da ljudski bubrezi sazrijevaju *in utero* i tijekom prve dvije godine života, kada može doći do izlaganja lijeku dojenjem, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Segluromet se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci lijeka Segluromet na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni učinci ertugliflozina odnosno metformina na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Segluromet ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se Segluromet primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom te na povećan rizik od nuspojava povezanih s deplecijom volumena, kao što je posturalna omaglica (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ertugliflozin i metformin

Sigurnost ertugliflozina i metformina primijenjenih istodobno ocjenjivala se na temelju objedinjenih podataka prikupljenih u 1083 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 liječenih tijekom 26 tjedana u dva placebom kontrolirana ispitivanja: ertugliflozina kao dodatka metforminu odnosno ertugliflozina kao dodatka sitagliptinu i metforminu (vidjeti dio 5.1). Incidencija i vrsta nuspojava u ta dva ispitivanja bile su slične onima opaženima uz individualne monoterapije ertugliflozinom i metforminom kako je opisano u Tablici 1 u nastavku.

Ertugliflozin

Sigurnost i podnošljivost ertugliflozina ocijenjene su u 7 ispitivanja kontroliranih placebom ili aktivnim usporednim lijekom s ukupno 3409 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg. Osim toga, sigurnost i podnošljivost ertugliflozina u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću

ocijenjene su u ispitivanju VERTIS CV (vidjeti dio 5.1), u kojem su ukupno 5493 bolesnika liječena ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg, uz srednje trajanje izloženosti od 2,9 godina.

Objedinjeni podaci iz placebom kontroliranih ispitivanja

Primarna ocjena sigurnosti provedena je na temelju objedinjenih podataka iz tri 26-tjedna placebom kontrolirana ispitivanja. Ertugliflozin se u jednom ispitivanju primjenjivao kao monoterapija, a u dva kao dodatna terapija (vidjeti dio 5.1). Ti podaci odražavaju izloženost 1029 bolesnika ertugliflozinu, uz srednju vrijednost trajanja izloženosti od približno 25 tjedana. Bolesnici su primali ertugliflozin u dozi od 5 mg (N=519), ertugliflozin u dozi od 15 mg (N=510) ili placebo (N=515) jedanput na dan.

Najčešće prijavljene nuspojave u cjelokupnom programu kliničkih ispitivanja bile su infekcije mokraćnih puteva, vulvovaginalna gljivična infekcija i druge genitalne gljivične infekcije u žena. Ozbiljna DKA javljala se rijetko (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava, pri čemu su nuspojave unutar svake skupine učestalosti prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom i aktivnim usporednim lijekom te iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
vrlo često	infekcije mokraćnih puteva ^{†,1} vulvovaginalna gljivična infekcija i druge genitalne gljivične infekcije u žena ^{*,†,1}
često	kandidni balanitis i druge genitalne gljivične infekcije u muškaraca ^{*,†,1}
nepoznato	nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)*
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipoglikemija ^{*,†,1} , snižene razine/nedostatak vitamina B ₁₂ ^{*,2}
rijetko	DKA ^{*,†,1}
vrlo rijetko	laktacidoza ^{*,2}
Poremećaji živčanog sustava	
često	poremećaj osjeta okusa ²
Krvožilni poremećaji	
često	deplecija volumena ^{*,†,1}
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	gastrointestinalni simptomi ^{§,2}
Poremećaji jetre i žuči	
vrlo rijetko	hepatitis ² , odstupanja u nalazima testova funkcije jetre ²

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo rijetko	eritem ² , pruritus ² , urtikarija ²
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	pojačano mokrenje ^{¶,1}
manje često	dizurija ¹ , povišene vrijednosti kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije ^{†,1}
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često	vulvovaginalni pruritus ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	žed ^{#,1}
Pretrage	
često	promijenjene vrijednosti lipida u serumu ^{¶,1} , povišene vrijednosti hemoglobina ^{§,1} , povišene vrijednosti urea nitrata u krvi ^{§,1}

¹ Nuspojava uz ertugliflozin.

² Nuspojava uz metformin.

* Vidjeti dio 4.4.

† Za dodatne informacije vidjeti odlomke u nastavku.

§ Gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak teka najčešće se javljaju prilikom započinjanja liječenja i u većini se slučajeva spontano povlače.

¶ Uključuje polakizuriju, hitnu potrebu za mokrenjem, poliuriju, povećan volumen mokraće i nokturiju.

Uključuje žeđ i polidipsiju.

[¶] Srednja vrijednost postotne promjene početne vrijednosti kolesterola iz lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) iznosila je 5,8% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 8,4% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 3,2% uz placebo, dok je za ukupni kolesterol iznosila 2,8% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 5,7% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 1,1% uz placebo; međutim, za kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) iznosila je 6,2% uz ertugliflozin u dozi od 5mg odnosno 7,6% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 1,9% uz placebo. Medijan postotne promjene početne vrijednosti triglicerida iznosio je -3,9% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno -1,7% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg naspram 4,5% uz placebo.

[§] Udio ispitanika koji su doživjeli najmanje 1 povećanje vrijednosti hemoglobina za > 2,0 g/dl bio je veći u skupinama liječenima ertugliflozinom u dozi od 5 mg odnosno 15 mg (4,7% odnosno 4,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,6%).

[¶] Udio ispitanika koji su u bilo kojem trenutku doživjeli povećanje vrijednosti urea nitrata u krvi za ≥ 50% i kojima je ta vrijednost iznosila > gornje granice normale (GGN) bio je brojčano veći u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg i veći u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg (7,9% odnosno 9,8%) nego u skupini koja je primala placebo (5,1%).

Opis odabranih nuspojava

Ertugliflozin

Deplecija volumena

Ertugliflozin uzrokuje osmotsku diurezu, što može dovesti do smanjenja intravaskularnog volumena i nuspojava povezanih s deplecijom volumena. Prema objedinjenim podacima iz placebo kontroliranih ispitivanja, incidencija štetnih događaja povezanih s deplecijom volumena (dehidracija, posturalna omaglica, presinkopa, sinkopa, hipotenzija i ortostatska hipotenzija) bila je niska (< 2%) i nije se značajno razlikovala između skupina liječenih ertugliflozinom i onih koje su primale placebo. Prema analizama podskupina u širem skupu objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, incidencija

deplecije volumena među ispitanicima kojima je eGFR iznosio $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ispitanicima u dobi od ≥ 65 godina i ispitanicima koji su uzimali diuretike bila je veća u skupinama liječenima ertugliflozinom nego u skupini liječenoj usporednim lijekom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Incidencija u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg iznosila je 5,1%, u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg iznosila je 2,6% i 0,5% u skupini liječenoj usporednim lijekom, među ispitanicima kojima je eGFR bio $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dok je među onima kojima je eGFR bio između $45 \text{ i } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ incidencija iznosila 6,4% u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 3,7% u skupini liječenoj ertugliflozinom u dozi od 15 mg i 0% u skupini liječenoj usporednim lijekom.

Hipoglikemija

Prema objedinjenim podacima iz placebom kontroliranih ispitivanja, incidencija dokumentirane hipoglikemije bila je viša u bolesnika koji su primali ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg (5% odnosno 4,5%) u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,9%). U toj je populaciji incidencija teške hipoglikemije u svakoj skupini iznosila 0,4%. Kada se ertugliflozin primjenjivao kao monoterapija, incidencija hipoglikemijskih događaja iznosila je 2,6% u obje skupine koje su primale ertugliflozin, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 0,7%. Kada se primjenjivao kako dodatak metforminu, incidencija događaja hipoglikemije iznosila je 7,2% u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 5 mg, 7,8% u skupini koja je primala ertugliflozin u dozi od 15 mg te 4,3% u skupini koja je primala placebo.

Kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak metforminu i uspoređivao sa sulfonilurejom, incidencija hipoglikemije bila je viša uz sulfonilureju (27%) nego uz ertugliflozin (5,6% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 8,2% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg).

U podispitivanjima u sklopu ispitivanja VERTIS CV, kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak inzulinu, uz metformin ili bez njega, incidencija dokumentirane hipoglikemije iznosila je 39,4% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 38,9% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 37,5% uz placebo. Kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak sulfonilureji, incidencija hipoglikemije iznosila je 7,3% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 9,3% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 4,2% uz placebo. Kada se ertugliflozin primjenjivao kao dodatak metforminu i sulfonilureji, incidencija hipoglikemije iznosila je 20% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 26,5% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 14,5% uz placebo.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji su primjenjivali inzulin, sulfonilureju ili meglitinide kao osnovnu terapiju, stopa dokumentirane hipoglikemije iznosila je 36% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 27% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 36% uz placebo (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Dijabetička ketoacidoza

U ispitivanju VERTIS CV ketoacidoza je utvrđena u 19 (0,3%) bolesnika liječenih ertugliflozinom te 2 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo. U ostalih 7 kliničkih ispitivanja faze 3 u sklopu razvojnog programa ertugliflozina ketoacidoza je utvrđena u 3 (0,1%) bolesnika liječena ertugliflozinom te 0 (0%) bolesnika koji su primali usporedni lijek (vidjeti dio 4.4).

Povišene vrijednosti kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije i događaji povezani s bubrezima

Početna povišenja srednje vrijednosti kreatinina i smanjenja srednje vrijednosti eGFR-a u bolesnika liječenih ertugliflozinom obično su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali umjereni oštećenje funkcije bubrega imali su veće srednje vrijednosti promjene, koje se nisu vratile na početnu vrijednost u 26. tjednu; te su se promjene povukle nakon prekida liječenja.

U ispitivanju VERTIS CV liječenje ertugliflozinom bilo je povezano s početnim smanjenjem srednje vrijednosti eGFR-a (koje je u 6. tjednu iznosilo -2,7, -3,8 odnosno -0,4 ml/min/1,73 m² u skupinama koje su primale ertugliflozin u dozi od 5 mg, ertugliflozin u dozi od 15 mg odnosno placebo), nakon kojega je uslijedio oporavak prema početnim vrijednostima. Dugotrajni nastavak liječenja ertugliflozinom bio je povezan sa sporijim smanjenjem eGFR-a u usporedbi s placebom (do 260. tjedna).

U ispitivanju VERTIS CV incidencija nuspojava povezanih s bubrežima (npr. akutna ozljeda bubrega, oštećenje funkcije bubrega, akutno prerenalno zatajenje) iznosila je 4,2% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 4,3% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 4,7% uz placebo u ukupnoj populaciji, a 9,7% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 10% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 10,2% uz placebo u bolesnika kojima je eGFR iznosio od 30 do manje od 60 ml/min/1,73 m².

Genitalne gljivične infekcije

Prema objedinjenim podacima iz tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, genitalne gljivične infekcije u žena (npr. genitalna kandidijaza, genitalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, vulvitis, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalna gljivična infekcija, vulvovaginitis) javile su se u 9,1% žena liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 12% onih liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 3% žena koje su uzimale placebo. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 0,6% žena liječenih ertugliflozinom te 0% onih koje su primale placebo (vidjeti dio 4.4).

U istom skupu objedinjenih podataka, genitalne gljivične infekcije u muškaraca (npr. kandidni balanitis, balanopostitis, genitalna infekcija, genitalna gljivična infekcija) javile su se u 3,7% muškaraca liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 4,2% onih liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 0,4% muškaraca koji su uzimali placebo. Genitalne gljivične infekcije češće su se javljale u neobrezanih muškaraca. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 0,2% muškaraca liječenih ertugliflozinom te 0% onih koji su primali placebo. U rijetkim je slučajevima prijavljena fimozis te je u nekim slučajevima provedeno obrezivanje (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnih puteva

U ispitivanju VERTIS CV infekcije mokraćnih puteva nastupile su u 12,2% bolesnika liječenih ertugliflozinom u dozi od 5 mg, 12% bolesnika liječenih ertugliflozinom u dozi od 15 mg te 10,2% bolesnika koji su primali placebo. Incidencija ozbiljnih infekcija mokraćnih puteva iznosila je 0,9% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg, 0,4% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg te 0,8% uz placebo.

U ostalih 7 kliničkih ispitivanja faze 3 u sklopu razvojnog programa ertugliflozina incidencija infekcija mokraćnih puteva iznosila je 4% i 4,1% u skupinama liječenima ertugliflozinom u dozi od 5 mg i 15 mg, odnosno 3,9% u bolesnika koji su primali placebo. Većina događaja bila je blage ili umjerene težine te nije prijavljen nijedan ozbiljan slučaj.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja lijekom Segluromet potrebno je primijeniti uobičajene potporne mjere (npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz probavnog sustava, provoditi kliničko praćenje i uvesti potporno liječenje) u skladu s bolesnikovim kliničkim statusom.

Ertugliflozin

Ertugliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 300 mg i višestrukih doza do 100 mg na dan tijekom 2 tjedna. Nisu utvrđeni mogući akutni simptomi i znakovi predoziranja. Uklanjanje ertugliflozina hemodijalizom nije se ispitivalo.

Metformin

Zabilježeni su slučajevi predoziranja metforminkloridom, uključujući gutanje količina većih od 50 g. Hipoglikemija je prijavljena u približno 10% slučajeva, ali nije utvrđena uzročna povezanost s

metforminkloridom. Laktacidoza je prijavljena u približno 32% slučajeva predoziranja metforminom (vidjeti dio 4.4). Laktacidoza je hitno medicinsko stanje koje se mora liječiti u bolnici. Metformin se iz tijela može ukloniti dijalizom, uz klirens do 170 ml/min pod dobrim hemodinamičkim uvjetima. Dakle, hemodijaliza može biti korisna za uklanjanje akumuliranog metformina u bolesnika u kojih se sumnja na predoziranje metforminom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD23

Mehanizam djelovanja

Segluromet je kombinacija dva antihyperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja, koji poboljšavaju regulaciju glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2: ertugliflozina, koji je inhibitor SGLT2, i metforminklorida, lijeka iz skupine bigvanida.

Ertugliflozin

SGLT2 je glavni prijenosnik odgovoran za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. Ertugliflozin je potentan, selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT2. Inhibicijom SGLT2 ertugliflozin smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze u bubrežima i snižava bubrežni prag za glukozu te tako povećava izlučivanje glukoze mokraćom.

Metformin

Metformin je antihyperglikemik koji poboljšava podnošenje glukoze u bolesnika s dijabetesom tipa 2 tako da snižava i bazalne i postprandijalne razine glukoze u plazmi. Njegovi farmakološki mehanizmi djelovanja razlikuju se od drugih skupina oralnih antihyperglikemika. Metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri, smanjuje apsorpciju glukoze u crijevima te povećava osjetljivost na inzulin povećavanjem unosa i iskorištavanja glukoze u perifernim tkivima. Za razliku od sulfonilureja, metformin ne izaziva hipoglikemiju ni u bolesnika s dijabetesom tipa 2 ni u zdravih ispitanika, osim u posebnim okolnostima (vidjeti dio 4.5) te ne uzrokuje hiperinzulinemiju. Kod liječenja metforminom lučenje inzulina ostaje nepromijenjeno, dok se razine inzulina natašte i cjelodnevni odgovor inzulina u plazmi zapravo mogu smanjiti.

Farmakodinamički učinci

Ertugliflozin

Izlučivanje glukoze mokraćom i volumen mokraće

U zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 nakon primjene jedne i višestrukih doza ertugliflozina primijećeno je o dozi ovisno povećanje količine glukoze izlučene u mokraću. Model odgovora s obzirom na dozu ukazuje na to da ertugliflozin u dozi od 5 mg odnosno 15 mg dovodi do gotovo maksimalnog izlučivanja glukoze mokraćom (engl. *urinary glucose excretion*, UGE) u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2, uzrokujući maksimalnu inhibiciju od 87% odnosno 96%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Poboljšanje regulacije glikemije i smanjenje pobola i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti sastavni su dijelovi liječenja dijabetes melitusa tipa 2.

Regulacija glikemije

Djelotvornost i sigurnost ertugliflozina u kombinaciji s metforminom u regulaciji glikemije ispitivane su u 4 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom i aktivnim usporednim lijekom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3, u kojima su sudjelovala 3643 bolesnika s dijabetesom tipa 2. U ta je četiri ispitivanja raspodjela ispitanika po rasama uključivala 66,2% do 80,3% bijelaca, 10,6% do 20,3% Azijaca, 1,9% do 10,3% crnaca te 4,5% do 7,4% pripadnika drugih rasa. Bolesnici hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla činili su od 15,6% do 34,5% populacije. Srednja vrijednost dobi bolesnika u ta četiri ispitivanja kretala se od 55,1 do 59,1 godinu (raspon: 21 - 86 godina); 15,6 do 29,9% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 65 godina, dok je 0,6 do 3,8% njih bilo u dobi od ≥ 75 godina.

Ertugliflozin kao dodatak metforminu u kombiniranoj terapiji

Ukupno je 621 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz monoterapiju metforminom (≥ 1500 mg na dan) sudjelovao u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u kombinaciji s metforminom. Bolesnici su bili randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placeba jedanput na dan kao dodatka kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Rezultati u 26. tjednu placebom kontroliranog ispitivanja ertugliflozina u kombinaciji s metforminom*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,1	8,2
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Tjelesna težina (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Početna vrijednost (srednja)	84,9	85,3	84,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, prethodne antihiperглиkemike, početni eGFR, randomizacijski stratum utemeljen na menopauzalnom statusu te interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo.

[§] $p < 0,001$ u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Faktorijalno ispitivanje ertugliflozina i sitagliptina kao dodatka metforminu u kombiniranoj terapiji
Ukupno su 1233 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovala u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja

djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom u dozi od 100 mg u odnosu na pojedinačne sastavnice. Bolesnici s dijabetesom tipa 2 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana monoterapijom metforminom (≥ 1500 mg na dan) bili su randomizirani u jednu od pet skupina liječenih aktivnom terapijom: ertugliflozin u dozi od 5 mg ili 15 mg, sitagliptin u dozi od 100 mg ili sitagliptin u dozi od 100 mg u kombinaciji s ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg jedanput na dan kao dodatak kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Rezultati u 26. tjednu faktorijalnog ispitivanja ertugliflozina i sitagliptina kao dodataka metforminu u kombiniranoj terapiji u odnosu na pojedinačne sastavnice zasebno*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Početna vrijednost (srednja)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Razlika u odnosu na sitagliptin ertugliflozin 5 mg (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Razlika u odnosu na sitagliptin ertugliflozin 15 mg (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Tjelesna težina (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Početna vrijednost (srednja)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Razlika u odnosu na sitagliptin (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] $p < 0,001$ u odnosu na kontrolnu skupinu.

[§] $p < 0,001$ u odnosu na odgovarajuću dozu ertugliflozina ili sitagliptina (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Ertugliflozin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sitagliptinom

Ukupno su 463 bolesnika s dijabetesom tipa 2 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana metforminom (≥ 1500 mg/dan) i sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan sudjelovala u 26-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost ertugliflozina. Bolesnici su bili randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placebo jedanput na dan kao dodatka kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom i sitagliptinom (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Rezultati u 26. tjednu ispitivanja ertugliflozina kao dodatka kombiniranom liječenju metforminom i sitagliptinom*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,0	8,0
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Tjelesna težina (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Početna vrijednost (srednja)	87,6	86,6	86,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, prethodne antihiperглиkemičke, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo.

[§] $p < 0,001$ u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje ertugliflozina naspram glimepirida kao dodatka metforminu u kombiniranoj terapiji

Ukupno je 1326 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz monoterapiju metforminom sudjelovalo u 52-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju provedenom radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti ertugliflozina u kombinaciji s metforminom. Navedeni bolesnici, koji su primali monoterapiju metforminom (≥ 1500 mg/dan), bili su randomizirani za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili glimepirida jedanput na dan kao dodatka kontinuiranoj osnovnoj terapiji metforminom. Glimepirid je uveden u dozi od 1 mg na dan, koja se titrirala do maksimalne doze od 6 ili 8 mg na dan (ovisno o maksimalnoj odobrenoj dozi u svakoj zemlji) ili do maksimalne podnošljive doze, ili se smanjivala radi izbjegavanja ili zbrinjavanja hipoglikemije. Srednja vrijednost dnevne doze glimepirida iznosila je 3 mg (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Rezultati u 52. tjednu iz aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja u kojem se ertugliflozin uspoređivao s glimepiridom kao dodatna terapija u bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani metforminom*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA_{1c} (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Početna vrijednost (srednja)	7,8	7,8	7,8
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Razlika u odnosu na glimepirid (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Tjelesna težina (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Početna vrijednost (srednja)	87,9	85,6	86,8
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-3,0	-3,4	0,9
Razlika u odnosu na glimepirid (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, prethodne antihiperglikemike, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] Neinferiornost se smatrala dokazanom kada je gornja granica dvostranog intervala pouzdanosti (CI) od 95% za srednju vrijednost razlike iznosila manje od 0,3%.

[§] p < 0,001 u odnosu na glimepirid.

Ertugliflozin kao dodatak kombiniranoj terapiji inzulinom (s metforminom ili bez njega)

U 18-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom podispitivanju glikemije u sklopu ispitivanja VERTIS CV ukupno je randomizirano 1065 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću kojima je glikemija nedovoljno dobro regulirana (hemoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] između 7% i 10,5%) uz osnovnu terapiju inzulinom u dozi od ≥ 20 jedinica/dan (59% bolesnika uzimalo je i metformin u dozi od ≥ 1500 mg/dan) za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placeba jedanput na dan (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Rezultati u 18. tjednu ispitivanja ertugliflozina kao dodatka liječenju inzulinom (s metforminom ili bez njega) u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Početna vrijednost (srednja)	8,4	8,4	8,4
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] i 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Tjelesna težina (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Početna vrijednost (srednja)	93,8	92,1	93,3
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, stratum s obzirom na primjenu inzulina, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] p < 0,001 u odnosu na placebo.

[§] p < 0,001 u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Ertugliflozin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sulfonilurejom

U 18-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontroliranom podispitivanju glikemije u sklopu ispitivanja VERTIS CV ukupno je 330 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću kojima je glikemija nedovoljno dobro regulirana (HbA_{1c} između 7% i 10,5%) osnovnom terapijom metforminom u dozi od ≥ 1500 mg/dan i sulfonilurejom randomizirano za primanje ertugliflozina u dozi od 5 mg, ertugliflozina u dozi od 15 mg ili placeba jedanput na dan (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Rezultati u 18. tjednu ispitivanja ertugliflozina kao dodatka kombiniranoj terapiji metforminom i sulfonilurejom u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Početna vrijednost (srednja)	8,4	8,3	8,3
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] i 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Bolesnici [N (%)] kojima je HbA_{1c} bio < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Tjelesna težina (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Početna vrijednost (srednja)	92,1	92,9	90,5
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Razlika u odnosu na placebo (srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N vrijednost uključuje sve randomizirane i liječene bolesnike kojima je varijabla ishoda izmjerena najmanje jednom.

[†] Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata prilagođene za vrijeme, početni eGFR i interakciju vrijeme x liječenje.

[‡] p < 0,001 u odnosu na placebo.

[§] p < 0,001 u odnosu na placebo (na temelju usporedbi prilagođenih omjera izgleda iz modela logističke regresije u kojima su se koristili višestruki unosi za vrijednosti podataka koji nedostaju).

Glukoza u plazmi natašte

U tri placebo kontrolirana ispitivanja ertugliflozin je doveo do statistički značajnih sniženja vrijednosti glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG). Sniženje FPG-a korigirano za placebo uz ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg iznosilo je 1,92 odnosno 2,44 mmol/l kod primjene u monoterapiji, 1,48 odnosno 2,12 mmol/l kod primjene u kombinaciji s metforminom te 1,40 odnosno 1,74 mmol/l kod primjene u kombinaciji s metforminom i sitagliptinom.

Kombinacija ertugliflozina i sitagliptina uz osnovno liječenje metforminom dovela je do značajno većih sniženja FPG-a nego primjena samo sitagliptina ili ertugliflozina. Kombinacija ertugliflozina u dozi od 5 mg ili 15 mg i sitagliptina snizila je FPG za dodatnih 0,46 odnosno 0,65 mmol/l u usporedbi s ertugliflozinom primijenjenim samostalno, te za dodatnih 1,02 odnosno 1,28 mmol/l u usporedbi sa sitagliptinom primijenjenim samostalno.

Djelotvornost u bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥ 9%

U ispitivanju ertugliflozina kao dodatka metforminu u bolesnika kojima je početna vrijednost HbA_{1c} iznosila od 7% do 10,5%, sniženje vrijednosti HbA_{1c} korigirano za placebo u podskupini ispitanika kojima je početna vrijednost HbA_{1c} bila ≥ 9% iznosilo je 1,31% uz ertugliflozin u dozi od 5 mg te 1,43% uz ertugliflozin u dozi od 15 mg.

U ispitivanju provedenom u bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} 7,5 - 11% koji nisu odgovarajuće regulirani metforminom, u podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥ 10% liječenje ertugliflozinom u dozi od 5 mg ili 15 mg u kombinaciji sa sitagliptinom dovelo je do sniženja HbA_{1c} od 2,35% odnosno 2,66%, u usporedbi sa sniženjima od 2,10%, 1,30%, odnosno 1,82%

postignutima uz samostalno primijenjen ertugliflozin u dozi od 5 mg, ertugliflozin u dozi od 15 mg odnosno sitagliptin.

Krvni tlak

Kao dodatak metforminu, ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg ostvario je statistički značajna sniženja sistoličkog krvnog tlaka korigirana za placebo od 3,7 mmHg odnosno 4,5 mmHg. Kao dodatak metforminu i sitagliptinu, ertugliflozin u dozi od 5 mg i 15 mg ostvario je statistički značajna sniženja sistoličkog krvnog tlaka korigirana za placebo od 2,9 mmHg odnosno 3,9 mmHg.

U 52-tjednom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju naspram glimepirida, sniženja početnog sistoličkog krvnog tlaka iznosila su 2,2 mmHg uz ertugliflozin u dozi od 5 mg te 3,8 mmHg uz ertugliflozin u dozi od 15 mg, dok je u bolesnika liječenih glimepiridom došlo do povišenja početnog sistoličkog krvnog tlaka za 1,0 mmHg.

Analiza podskupina

U bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su liječeni ertugliflozinom u kombinaciji s metforminom, klinički značajna sniženja vrijednosti HbA_{1c} opažena su u podskupinama definiranim prema dobi, spolu, rasi, etničkoj pripadnosti, geografskoj regiji, početnom indeksu tjelesne mase (ITM), početnoj vrijednosti HbA_{1c} i trajanju dijabetes melitusa tipa 2.

Kardiovaskularni ishodi

Učinak ertugliflozina na kardiovaskularni rizik u odraslih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ocjenjivao se u ispitivanju VERTIS CV, multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju vođenom događajima. U ispitivanju se uspoređivao rizik od nastupa velikog štetnog kardiovaskularnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE) uz ertugliflozin u odnosu na placebo kada se dodaju i primjenjuju istodobno sa standardnim terapijama za dijabetes i aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest.

Randomizirano je ukupno 8246 bolesnika (placebo N=2747, ertugliflozin 5 mg N=2752, ertugliflozin 15 mg N=2747) koji su praćeni tijekom medijana od 3 godine. Srednja vrijednost dobi bila je 64 godine, a približno 70% bolesnika bili su muškarci.

Svi bolesnici u ispitivanju na početku su imali nedovoljno dobro reguliran dijabetes melitus tipa 2 (HbA_{1c} 7% ili veći). Srednje trajanje dijabetes melitusa tipa 2 iznosilo je 13 godina, srednja početna vrijednost HbA_{1c} bila je 8,2%, a srednja vrijednost eGFR-a 76 ml/min/1,73 m². Na početku ispitivanja bolesnici su primali jedan (32%) ili više (67%) antidijabetika, uključujući metformin (76%), inzulin (47%), sulfonilureje (41%), inhibitore dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) (11%) i agoniste receptora glukagonu sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) (3%).

Gotovo su svi bolesnici (99%) na početku ispitivanja imali potvrđenu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest. Približno 24% bolesnika je imalo zatajenje srca u anamnezi. Primarna mjera ishoda u ispitivanju VERTIS CV bilo je vrijeme do prvog nastupa MACE događaja (smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda).

Ertugliflozin je pokazao neinferiornost u odnosu na placebo u pogledu MACE događaja (vidjeti Tablicu 8). Zasebni rezultati za doze od 5 mg i 15 mg bili su u skladu s rezultatima za objedinjene dozne skupine.

U bolesnika liječenih ertugliflozinom stopa hospitalizacija zbog zatajenja srca bila je niža nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 8 i Sliku 1).

Tablica 8: Analiza MACE događaja i njegovih sastavnica te hospitalizacija zbog zatajenja srca iz ispitivanja VERTIS CV*

Mjera ishoda [†]	Placebo (N=2747)		Ertugliflozin (N=5499)		Omjer hazarda u odnosu na placebo (CI) [‡]
	N (%)	Stopa događaja (na 100 bolesnik-godina)	N (%)	Stopa događaja (na 100 bolesnik-godina)	
MACE (smrt zbog KV uzroka, IM bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
IM bez smrtnog ishoda	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Smrt zbog KV uzroka	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=broj bolesnika, CI=interval pouzdanosti, KV=kardiovaskularni, IM=infarkt miokarda.

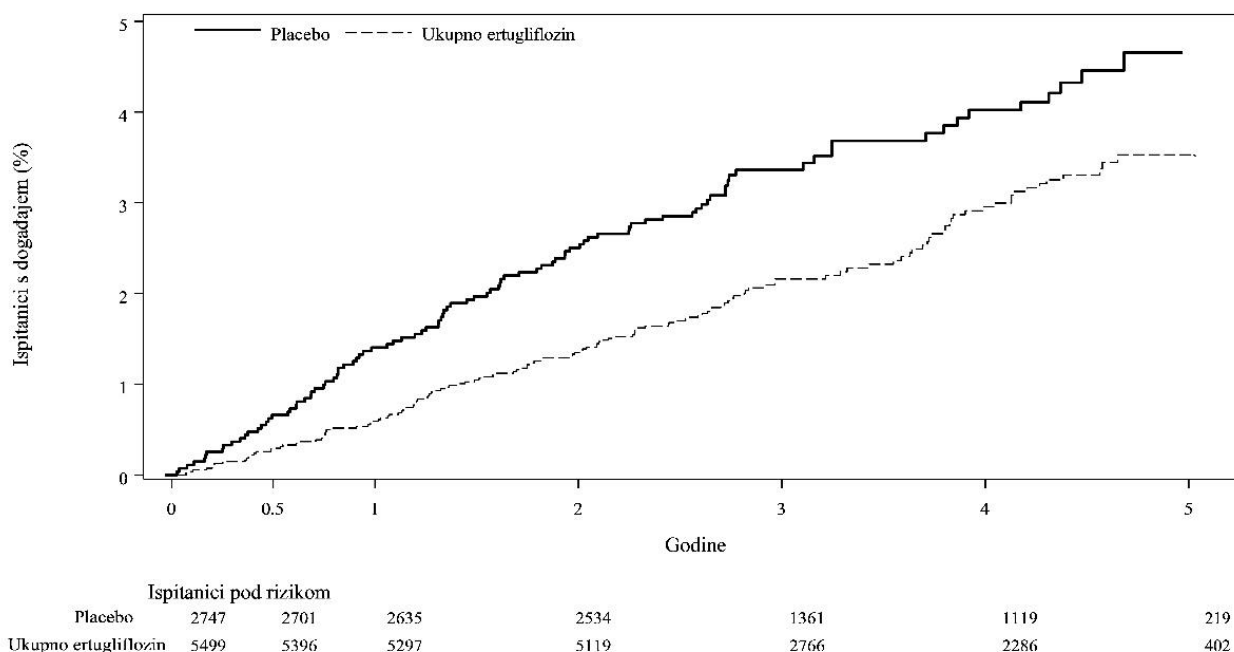
* Skup podataka za analizu obuhvaća bolesnike predviđene za liječenje.

[†] MACE događaji ocjenjivali su se u ispitanika koji su uzeli najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka, a za ispitanike koji su prekinuli primjenu ispitivanog lijeka prije završetka ispitivanja cenzurirali su se događaji koji su nastupili više od 365 dana nakon uzimanja posljednje doze ispitivanog lijeka. Ostale mjere ishoda ocjenjivale su se obuhvaćajući sve randomizirane ispitanike i događaje koji su nastupili u bilo kojem trenutku nakon uzimanja prve doze ispitivanog lijeka do datuma posljednjeg kontakta. Za svaku mjeru ishoda analizirao se ukupan broj prvih događaja.

[‡] Za MACE događaje naveden je CI od 95,6%, dok je za ostale mjere ishoda naveden CI od 95%.

[#] Nije se ocjenjivala statistička značajnost jer to nije bio dio unaprijed specificiranog postupka sekvencijskog testiranja

Slika 1: Vrijeme do prvog nastupa hospitalizacije zbog zatajenja srca



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Segluromet u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju dijabetesa tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Segluromet

Pokazalo se da je Segluromet bioekvivalentan istodobnoj primjeni tableta ertugliflozina i metformina u odgovarajućim dozama.

Ertugliflozin

Opći uvod

Farmakokinetika ertugliflozina slična je u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2. Srednja vrijednost AUC-a i C_{max} u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 398 ng·h/ml odnosno 81 ng/mg uz ertugliflozin u dozi od 5 mg jedanput na dan te 1193 ng·h/ml odnosno 268 ng/ml uz ertugliflozin u dozi od 15 mg jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4 do 6 dana primjene ertugliflozina jedanput na dan. Farmakokinetika ertugliflozina nije ovisna o vremenu, a njegova akumulacija u plazmi nakon višestruke primjene iznosi 10 - 40%.

Apsorpcija

Vršne koncentracije ertugliflozina u plazmi (medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi [T_{max}]) nakon primjene jednokratne peroralne doze od 5 mg i 15 mg nastupaju 1 sat nakon primjene natašte. C_{max} i AUC ertugliflozina u plazmi povećavaju se proporcionalno dozi nakon primjene pojedinačnih doza od 0,5 mg do 300 mg i nakon višestrukih doza od 1 mg do 100 mg. Apsolutna bioraspoloživost ertugliflozina nakon peroralne primjene doze od 15 mg iznosi približno 100%.

Primjena ertugliflozina uz punomastan i visokokaloričan obrok snižava C_{\max} ertugliflozina za 29% i produljuje T_{\max} za približno 1 sat, ali ne mijenja AUC u usporedbi s primjenom natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku ertugliflozina ne smatra se klinički značajnim pa se ertugliflozin može primjenjivati s hranom ili bez nje. U kliničkim ispitivanjima faze 3 ertugliflozin se primjenjivao neovisno o obrocima.

Učinci punomasnog obroka na farmakokinetiku ertugliflozina i metformina kada se primjenjuju u obliku Segluromet tableta usporedivi su s onima opaženima kod njihove primjene u obliku zasebnih tableta. Hrana nije imala značajnog učinka na AUC_{\inf} ertugliflozina ni metformina, ali je smanjila srednju vrijednost C_{\max} ertugliflozina za približno 41% i C_{\max} metformina za približno 29% u odnosu na primjenu natašte.

Ertugliflozin je supstrat prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije ertugliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi 86 l. Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi iznosi 93,6% i neovisno je o koncentracijama ertugliflozina u plazmi. Vezivanje za proteine u plazmi nije značajno izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Omjer koncentracije ertugliflozina u krvi i plazmi iznosi 0,66.

In vitro, ertugliflozin nije supstrat prijenosnika organskih aniona 1 i 3 (engl. *organic anion transporters*, OAT1, OAT3), prijenosnika organskih kationa 1 i 2 (engl. *organic cation transporters*, OCT1, OCT2) ni polipeptidnih prijenosnika organskih aniona 1B1 i 1B3 (engl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP1B1, OATP1B3).

Biotransformacija

Primarni mehanizam klirensa ertugliflozina je metabolizam. Glavni put metabolizma ertugliflozina je O-glukuronidacija posredovana enzimima UGT1A9 i UGT2B7, kojom nastaju dva glukuronida koja su farmakološki inaktivna pri klinički značajnim koncentracijama. Metabolizam ertugliflozina posredovan CYP enzimima (oksidacijski metabolizam) je minimalan (12%).

Eliminacija

Srednja vrijednost sistemskog klirensa iz plazme nakon intravenske doze od 100 µg iznosila je 11 l/h. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjena srednja vrijednost poluvremena eliminacije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega iznosila je 17 sati. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C]-ertugliflozina u zdravih ispitanika, približno 41% radioaktivnosti povezane s lijekom eliminiralo se stolicom, a približno 50% mokraćom. Svega 1,5% primijenjene doze izlučilo se u obliku neizmijenjenog ertugliflozina u mokraću, a 34% u obliku neizmijenjenog ertugliflozina u stolicu, što je vjerojatno posljedica izlučivanja glukuronidnih metabolita u žuč i njihove kasnije hidrolize u ishodišni spoj.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkom farmakološkom ispitivanju faze 1 provedenom u bolesnika s dijabetesom tipa 2 te blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (utvrđenim na temelju eGFR-a), srednja vrijednost povećanja AUC-a ertugliflozina nakon primjene jednokratne doze ertugliflozina od 15 mg bila je $\leq 1,7$ puta veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Ta se povećanja AUC-a ertugliflozina ne smatraju klinički značajnima. Nije bilo klinički značajnih razlika u vrijednostima C_{\max} ertugliflozina između skupina s različitim stupnjevima funkcije bubrega. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata smanjivalo se s povećanjem težine oštećenja funkcije bubrega (vidjeti

dio 4.4). Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi nije bilo izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Umjereno oštećenje funkcije jetre (prema Child-Pugh klasifikaciji) nije povećalo izloženost ertugliflozinu. AUC ertugliflozina smanjio se za približno 13%, a C_{max} za približno 21% u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. To smanjenje izloženosti ertugliflozinu ne smatra se klinički značajnim. Nema kliničkog iskustva s primjenom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji (teško oštećenje). Vezivanje ertugliflozina za proteine u plazmi nije bilo izmijenjeno u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja ertugliflozina u pedijatrijskih bolesnika.

Učinci dobi, tjelesne težine, spola i rase

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob, tjelesna težina, spol i rasa nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku ertugliflozina.

Interakcije s drugim lijekovima

Ocjena ertugliflozina in vitro

U ispitivanjima *in vitro* ertugliflozin i glukuronidi ertugliflozina nisu inhibirali niti inaktivirali CYP enzime 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ni 3A4 te nisu inducirali CYP enzime 1A2, 2B6 ni 3A4. Ertugliflozin i glukuronidi ertugliflozina nisu inhibirali aktivnost UGT enzima 1A6, 1A9 ni 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin je bio slab inhibitor UGT enzima 1A1 i 1A4 *in vitro* pri višim koncentracijama koje nisu klinički relevantne. Glukuronidi ertugliflozina nisu utjecali na te izooblike. Sveukupno nije vjerojatno da će ertugliflozin utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji se eliminiraju uz pomoć navedenih enzima.

Ertugliflozin ili glukuronidi ertugliflozina ne inhibiraju značajno prijenosnike P-gp, OCT2, OAT1 ili OAT3, kao ni polipeptidne prijenosnike OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički relevantnim koncentracijama *in vitro*. Sveukupno nije vjerojatno da će ertugliflozin utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati navedenih prijenosnika.

Metformin

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost nakon primjene jedne tablete metforminklorida od 500 mg natašte iznosi približno 50 - 60%. Ispitivanja u kojima su se primjenjivale jednokratne peroralne doze tableta metforminklorida od 500 mg do 1500 mg te od 850 mg do 2550 mg ukazuju na izostanak proporcionalnosti dozi s povećanjem doze, što je posljedica smanjene apsorpcije, a ne izmijenjene eliminacije. Pri uobičajenim kliničkim dozama i režimima doziranja tableta metforminklorida, koncentracije metformina u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postižu se unutar 24 - 48 sati i obično iznose < 1 µg/ml. Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja metformina, najviše vrijednosti metformina u plazmi nisu čak ni pri najvećim dozama prelazile 5 µg/ml.

Hrana smanjuje i neznatno odgađa apsorpciju metformina, na što ukazuje približno 40% niža vrijednost C_{max} , smanjenje AUC-a za 25% te produljenje T_{max} za 35 min nakon primjene jedne tablete metformina od 850 mg s hranom, u odnosu na primjenu tablete iste jačine natašte. Nije poznat klinički značaj tih smanjenja.

Distribucija

Prosječan prividni volumen distribucije (V/F) metformina nakon pojedinačnih peroralnih doza metforminklorida od 850 mg iznosio je 654 ± 358 l. Metformin se u zanemarivoj mjeri vezuje za proteine u plazmi. Metformin se odjeljuje u eritrocite.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje neizmijenjen mokraćom. U ljudi nisu utvrđeni njegovi metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens približno je 3,5 puta veći nego klirens kreatinina, što ukazuje na to da je glavni put eliminacije metformina tubularna sekrecija. Nakon peroralne primjene približno 90% apsorbiranog metformina eliminira se putem bubrega unutar prva 24 sata, uz poluvrijeme eliminacije iz plazme od približno 6,2 sata.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, poluvijek metformina u plazmi i krvi je produljen, dok se bubrežni klirens smanjuje proporcionalno smanjenju eGFR-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja metformina u bolesnika s insuficijencijom jetre.

Učinci dobi, tjelesne težine, spola i rase

Ograničeni podaci iz kontroliranih farmakokinetičkih ispitivanja metformina provedenih u zdravih starijih ispitanika ukazuju na to da je ukupni klirens metformina iz plazme smanjen, poluvijek produljen, a C_{max} povećan u odnosu na zdrave mlađe ispitanike. S obzirom na te podatke, čini se da je promjena farmakokinetike metformina s povećanjem dobi prvenstveno posljedica promjene funkcije bubrega.

Kada su se analizirali s obzirom na spol, parametri farmakokinetike metformina nisu se značajno razlikovali između zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2. Slično tome, u kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s dijabetesom tipa 2, antihiperглиkemijski učinak metformina bio je usporediv u muškaraca i žena.

Nisu provedena ispitivanja parametara farmakokinetike metformina s obzirom na rasu. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima metformina provedenima u bolesnika s dijabetesom tipa 2, antihiperглиkemijski učinak bio je usporediv u bijelaca (n=249), crnaca (n=51) i bolesnika hispanoameričkog podrijetla (n=24).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Općenita toksičnost

Ertugliflozin

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih peroralnih doza provedena su u miševa, štakora i pasa, a trajala su do 13, 26 odnosno 39 tjedana. Znakovi toksičnosti koji su se smatrali štetnima obično su se opažali pri razinama izloženosti koje su bile ≥ 77 puta veće od izloženosti nevezanom spoju u ljudi (AUC) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg/dan. Glavnina toksičnosti bila je u skladu s farmakologijom povezanom s gubitkom glukoze mokraćom, a uključivala je smanjenje tjelesne težine i udjela masnoće u tijelu, povećanu konzumaciju hrane, proljev, dehidraciju, snižene vrijednosti glukoze u serumu i povišenja drugih serumskih parametara koji odražavaju pojačan metabolizam proteina, glukoneogenezu i neravnotežu elektrolita, te promjene u mokraći, kao što su poliurija, glukozurija i kalciurija. Mikroskopske promjene povezane s glukozurijom i/ili kalciurijom opažene

samo u glodavaca uključivale su proširenje bubrežnih tubula, hipertrofiju sloja *zona glomerulosa* kore nadbubrežne žlijezde (štakori) i povećanje trabekularne kosti (štakori). Uz izuzetak emeze, u pasa nisu opaženi toksični štetni učinci pri razinama izloženosti koje su bile 379 puta veće od izloženosti nevezanom spoju u ljudi (AUC) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg/dan.

Kancerogeneza

Ertugliflozin

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na miševima ertugliflozin se primjenjivao oralnom sondom u dozama od 5, 15 i 40 mg/kg na dan. Pri dozama do 40 mg/kg na dan (razina izloženosti približno 41 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, utvrđenoj na temelju AUC-a) nisu utvrđeni neoplastični nalazi povezani s ertugliflozinom. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima ertugliflozin se primjenjivao oralnom sondom u dozama od 1,5, 5 i 15 mg/kg na dan. Neoplastični nalazi povezani s ertugliflozinom uključivali su povećanu incidenciju dobroćudnog feokromocitoma srži nadbubrežne žlijezde u mužjaka štakora pri dozi od 15 mg/kg na dan. Taj se nalaz pripisao malapsorpciji ugljikohidrata koja je izmijenila homeostazu kalcija, i nije se smatrao relevantnim za rizik kod ljudi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no-observed-effect level*, NOEL) za neoplaziju iznosila je 5 mg/kg na dan (približno 16 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan).

Metformin

Provedena su dugoročna ispitivanja kancerogenosti na štakorima (primjena tijekom 104 tjedna) i miševima (primjena tijekom 91 tjedna) uz doze koje su iznosile najviše 900 mg/kg na dan odnosno 1500 mg/kg na dan. Obje su te doze približno četiri puta veće od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude od 2000 mg (na temelju usporedbi tjelesne površine). Ni u mužjaka ni u ženki miševa nisu pronađeni dokazi kancerogenosti metformina. Slično tome, u mužjaka štakora nije opažen ni tumorogeni potencijal metformina. Međutim, u ženki štakora koje su primale dozu od 900 mg/kg na dan zabilježena je povišena incidencija dobroćudnih stromalnih polipa uterusa.

Mutageneza

Ertugliflozin

Ertugliflozin nije bio mutagen ni klastogen, uz metaboličku aktivaciju ili bez nje, u testu reverzne mutacije mikroorganizama, citogenetskom testu (ljudski limfociti) *in vitro* i mikronukleusnom testu na štakorima *in vivo*.

Metformin

Nisu pronađeni dokazi mutagenog potencijala metformina u sljedećim testovima *in vitro*: Amesovu testu (*S. typhimurium*), testu genske mutacije (stanice mišjeg limfoma) ni testu kromosomskih aberacija (ljudski limfociti). Nalazi mikronukleusnog testa na miševima *in vivo* također su bili negativni.

Reproduktivna toksičnost

Ertugliflozin

U ispitivanju učinaka na plodnost i embrionalni razvoj na štakorima, mužjacima i ženkama štakora primijenjen je ertugliflozin u dozi od 5, 25 i 250 mg/kg na dan. Nisu opaženi učinci na plodnost pri dozi od 250 mg/kg na dan (razina izloženosti približno 386 puta veća od izloženosti nevezanom spoju u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju usporedbi AUC-a). Ertugliflozin nije štetno utjecao na ishode razvoja u štakora i kunića pri razinama izloženosti majki koje su bile 239 odnosno 1069 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od

15 mg na dan, na temelju AUC-a. Kod primjene doza toksičnih za majku u štakora (250 mg/kg na dan) opažena je smanjena mogućnost preživljavanja ploda i veća incidencija visceralnih malformacija pri razinama izloženosti majki koje su bile 510 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan.

U ispitivanju učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj opažen je smanjen postnatalni rast i razvoj mladunčadi ženki štakora koje su od 6. dana gestacije do 21. dana laktacije primale ertugliflozin u dozi od ≥ 100 mg/kg na dan (razina izloženosti za koju se procjenjuje da je 239 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan, na temelju AUC-a. Kod oba je spola zabilježeno kašnjenje u spolnom sazrijevanju pri dozi od 250 mg/kg na dan (razina izloženosti za koju se procjenjuje da je 620 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan, na temelju AUC-a).

Kada se ertugliflozin primjenjivao juvenilnim štakorima od 21. do 90. dana nakon okota – razdoblju razvoja bubrega koje odgovara kasnom drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće, primijećena je povećana masa bubrega, dilatacija bubrežne nakapnice i bubrežnih tubula te mineralizacija bubrežnih tubula pri razinama izloženosti koje su bile 13 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi od 15 mg na dan (na temelju AUC-a). Učinci na kosti (kraći femur, povećanje trabekularne kosti u femuru) kao i učinci zakašnjelog puberteta opaženi su pri razinama izloženosti koje su bile 817 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 15 mg na dan na temelju AUC-a. Učinci na bubrege i kosti nisu se u potpunosti povukli nakon 1-mjesečnog razdoblja oporavka.

Metformin

Metformin primijenjen u dozama do čak 600 mg/kg na dan, što je približno tri puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude, na temelju usporedbi tjelesne površine, nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora. Metformin nije negativno utjecao na ishode razvoja kada se primjenjivao štakorima i kunićima u dozama do 600 mg/kg na dan. To predstavlja razinu izloženosti približno 2 odnosno 6 puta veću od one koja se postiže maksimalnom preporučenom dnevnom dozom za ljude od 2000 mg, na temelju usporedbi tjelesne površine kod štakora i kunića. Određivanje koncentracija lijeka u fetusa pokazalo je da metformin djelomično prolazi kroz placentarnu barijeru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

povidon K29-32 (E1201)
celuloza, mikrokristalična (E460)
krospovidon (E1202)
natrijev laurilsulfat (E487)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete i Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

karnauba vosak (E930)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete i Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
karnauba vosak (E930)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PVC/PA/Al blisteri.

Pakiranja od 14, 28, 56, 60, 168, 180 i 196 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.

Pakiranja od 30 x 1 filmom obložene tablete u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

EU/1/18/1265/022
EU/1/18/1265/023
EU/1/18/1265/024
EU/1/18/1265/025
EU/1/18/1265/026
EU/1/18/1265/027
EU/1/18/1265/028
EU/1/18/1265/032

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. studenoga 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

49 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1265/029

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 2,5 mg/850 mg tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

49 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1265/030

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

49 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1265/031

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 7,5 mg/850 mg tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži ertugliflozin-L-pirolglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

49 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1265/032

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tablete
ertugliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
ertugliflozin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Segluromet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Segluromet
3. Kako uzimati Segluromet
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Segluromet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Segluromet i za što se koristi

Što je Segluromet

Segluromet sadrži dvije djelatne tvari, ertugliflozin i metformin, koje pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju „oralni antidiijabetici“. Ti lijekovi se uzimaju kroz usta i služe za liječenje šećerne bolesti.

- Ertugliflozin pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose co-transporter-2*, SGLT2).
- Metformin pripada skupini lijekova koji se zovu bigvanidi.

Za što se Segluromet koristi

- Segluromet snižava razinu šećera u krvi u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) koji boluju od šećerne bolesti tipa 2.
- Također može pomoći spriječiti zatajenje srca u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tipa 2.
- Segluromet se može uzimati umjesto zasebnih tableta ertugliflozina i metformina.
- Segluromet se može uzimati samostalno ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima koji snižavaju razinu šećera u krvi.
- Dok uzimate Segluromet, trebate se i dalje pridržavati svog plana prehrane i tjelovježbe.

Kako Segluromet djeluje

- Ertugliflozin djeluje tako da blokira protein SGLT2 u bubrezima. To uzrokuje izlučivanje šećera iz krvi mokraćom.
- Metformin djeluje tako da smanjuje proizvodnju šećera (glukoze) u jetri.

Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina ili inzulina koji Vaše tijelo proizvede ne djeluje kako bi trebao. To dovodi do visoke razine šećera u Vašoj krvi. Kad se to dogodi, to može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba kao što su bolest srca, bolest bubrega, sljepoća i loša cirkulacija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Segluomet

Nemojte uzimati Segluomet

- ako ste alergični na ertugliflozin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega ili Vam je potrebna dijaliza.
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (pogledajte „Rizik od laktacidoze“ niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke pretkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako imate tešku infekciju ili ste dehidrirani.
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom, kao što su ‘šok’ ili teškoće pri disanju.
- ako imate tegobe s jetrom.
- ako pijete velike količine alkohola, bilo redovito ili samo povremeno (pogledajte dio „Segluomet s alkoholom“).

Nemojte uzimati Segluomet ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego uzmete Segluomet.

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Segluomet može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije pogledajte niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest). Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Segluomet ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina), kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost vrućini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se svom liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Segluomet i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčeve u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- sniženu tjelesnu temperaturu i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije i za vrijeme uzimanja lijeka Segluomet:

- ako imate tegobe s bubrezima. Liječnik Vas može uputiti na krvne pretrage da provjeri kako dobro rade Vaši bubrezi.
- ako imate ili ste imali infekciju mokraćnih puteva.
- ako imate ili ste imali gljivičnu infekciju rodnice ili penisa.
- ako imate šećernu bolest tipa 1. Segluomet se ne smije koristiti za liječenje te bolesti jer u tih bolesnika može povećati rizik od dijabetičke ketoacidoze.

- ako uzimate druge lijekove za šećernu bolest; kod primjene određenih lijekova postoji veća vjerojatnost da razina šećera u krvi postane preniska.
- ako bi mogao postojati rizik od dehidracije (primjerice, ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće [diuretike] ili snižavaju krvni tlak ili ako ste stariji od 65 godina). Pitajte liječnika kako možete spriječiti dehidraciju.
- ako primijetite nagli gubitak tjelesne težine, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, slatkast zadah, sladak ili metalan okus u ustima ili izmijenjen miris mokraće ili znoja, odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu. Ti simptomi mogu biti znakovi „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti kod šećerne bolesti zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, koje su vidljive u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod dugotrajnog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, naglih smanjenja doze inzulina ili veće potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.

Važno je da redovito pregledavate svoja stopala i da se pridržavate svih drugih savjeta o njezi stopala koje su vam dali zdravstveni radnici.

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.

Kada se ovaj lijek koristi u kombinaciji s inzulinom ili lijekovima koji pospješuju oslobađanje inzulina iz gušterače, mogu se javiti niske razine šećera u krvi (hipoglikemija). Liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili drugih lijekova.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati Segluromet tijekom zahvata i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada možete nastaviti liječenje lijekom Segluromet.

Tijekom liječenja lijekom Segluromet liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Glukoza u mokraći

Zbog načina na koji lijek Segluromet djeluje, nalazi pretraga mokraće bit će pozitivni na šećer (glukozu) dok uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i učinkovit kada ga uzimaju djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i Segluromet

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Segluromet. Osobito je važno da obavijestite svog liječnika:

- ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće (diuretike).
- ako uzimate druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u krvi, kao što su inzulin ili lijekovi koji pojačavaju oslobađanje inzulina iz gušterače.
- ako uzimate lijekove koji se koriste za liječenje boli i upale (nesteroidne protuupalne lijekove [NSAIL] i inhibitore ciklooksigenaze-2 [COX-2], kao što su ibuprofen i celekoksib).

- ako uzimate određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima [ACE] i antagoniste receptora angiotenzina II).
- ako uzimate kortikosteroide (koriste se za liječenje raznih bolesti, poput teške upale kože ili astme).
- ako uzimate agoniste beta-2 receptora poput salbutamola ili terbutalina (koriste se za liječenje astme).
- ako uzimate lijekove koji mogu promijeniti količinu metformina u krvi, pogotovo ako Vam je smanjena funkcija bubrega (verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib ili olaparib).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku.

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvotok, na primjer, radi rendgenskog snimanja ili oslikavanja, morate prestati uzimati Segluomet prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada možete nastaviti liječenje lijekom Segluomet.

Segluomet s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate Segluomet jer to može povećati rizik od laktacidoze (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li Segluomet naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste trudni, razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu kontroliranja razine šećera u krvi tijekom trudnoće. Nemojte uzimati Segluomet ako ste trudni.

Nije poznato izlučuje li se Segluomet u majčino mlijeko. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja svog djeteta dok uzimate ovaj lijek. Nemojte uzimati Segluomet ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, uzimanje ovoga lijeka u kombinaciji s inzulinom ili lijekovima koji pospješuju oslobađanje inzulina iz gušterače može uzrokovati pad šećera u krvi do preniskih razina (hipoglikemija), što može izazvati simptome poput drhtanja, znojenja i promjena vida te utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima niti raditi sa strojevima ako osjećate omaglicu dok uzimate Segluomet.

Segluomet sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Segluomet

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Preporučena doza lijeka Segluomet je jedna tableta dvaput na dan.
- Doza lijeka Segluomet koju ćete uzimati ovisit će o Vašem stanju te količini ertugliflozina i metformina koja je potrebna za regulaciju šećera u krvi.
- Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu lijeka. Nemojte mijenjati dozu ako Vam to nije rekao liječnik.

Uzimanje lijeka

- Progutajte tabletu; ako imate poteškoća s gutanjem, tabletu možete prelomiti ili zdrobiti.
- Uzmite jednu tabletu dvaput na dan. Pokušajte uzimati lijek svaki dan u isto vrijeme; tako ćete se lakše sjetiti da ga trebate uzeti.
- Bilo bi najbolje da tabletu uzmete uz obrok. Tako ćete smanjiti vjerojatnost nadražaja želuca.
- Dok uzimate Segluomet, trebate se i dalje pridržavati svog plana prehrane i tjelovježbe.

Ako uzmete više lijeka Segluomet nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Segluomet nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Segluomet

Što učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu ovisi o tome kada trebate uzeti sljedeću dozu.

- Ako je do sljedeće doze ostalo 12 ili više sati, uzmite dozu lijeka Segluomet čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u isto vrijeme) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Segluomet

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prestanete uzimati lijek, mogu Vam se povisiti razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Laktacidoza (vrlo rijetko, može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Segluomet može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“). Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Segluomet i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu, jer laktacidoza može dovesti do kome.

Dijabetička ketoacidoza (rijetko, može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Znakovi dijabetičke ketoacidoze (pogledajte i dio „Upozorenja i mjere opreza“) su:

- povišene razine ‘ketonskih tijela’ u mokraći ili krvi,
- nagli gubitak tjelesne težine,
- mučnina ili povraćanje,
- bol u trbuhu,
- prekomjerna žeđ,
- ubrzano i duboko disanje,
- smetenost,
- neuobičajena pospanost ili umor,
- slatkast zadah, sladak ili metalan okus u ustima ili izmijenjen miris mokraćne ili znojne.

Ovi se znakovi mogu javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš će liječnik možda odlučiti privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom Segluomet.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena (nepoznato, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa (za simptome, pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava, odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu.

Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Infekcija mokraćnih puteva (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Znakovi infekcije mokraćnih puteva su:

- osjećaj žarenja pri mokrenju
- zamućen izgled mokraće
- bol u zdjelici ili srednjem dijelu leđa (kad infekcija zahvaća bubrege)

Iako je to manje često, odmah obavijestite svog liječnika ako imate vrućicu ili primijetite krv u mokraći.

Dehidracija (prekomjeren gubitak tekućine iz tijela; često, može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Simptomi dehidracije uključuju:

- suha usta,
- omaglicu, ošamućenost ili slabost, osobito pri ustajanju,
- nesvjesticu.

Vjerojatnost dehidracije veća je:

- ako imate tegobe s bubrežima,
- ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće (diuretike) ili snižavaju krvni tlak,
- ako imate 65 ili više godina.

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija; često)

Liječnik će Vam reći kako liječiti niske razine šećera u krvi i što trebate učiniti ako se pojavi neki od dolje navedenih simptoma ili znakova. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili drugih lijekova za šećernu bolest.

Znakovi i simptomi niske razine šećera u krvi mogu uključivati:

- glavobolju
- omamljenost
- razdražljivost
- glad
- omaglicu
- smetenost
- znojenje
- napetost
- slabost
- ubrzane otkucaje srca

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Druge nuspojave uključuju:

Vrlo česte

- gljivična infekcija rodnice
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- bol u trbuhu
- gubitak teka

Česte

- gljivične infekcije penisa
- promjene u mokrenju, uključujući učestaliju hitnu potrebu za mokrenjem, mokrenje većih količina mokraće ili mokrenje noću
- žeđ
- svrbež rodnice
- promjena osjeta okusa
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini ureje u krvi
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini ukupnog i „lošeg“ kolesterola (koji se zove kolesterol iz lipoproteina niske gustoće (LDL)-kolesterol – jedna vrsta masnoća u krvi)
- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene u količini crvenih krvnih stanica u krvi (koje se zovu hemoglobin)
- snižene ili niske razine vitamina B₁₂ u krvi (simptomi mogu uključivati izraziti umor, bol i crvenilo jezika (glositis), trnce i bockanje (parestezija) ili blijedu ili žutu boju kože). Vaš liječnik može zatražiti da obavite neke pretrage kako bi otkrio uzrok Vaših simptoma jer neki od njih također mogu biti uzrokovani šećernom bolešću ili drugim nevezanim zdravstvenim problemima.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nalazi krvnih pretraga mogu pokazivati promjene povezane s funkcijom bubrega (poput razina „kreatinina“)

Vrlo rijetke

- odstupanja u nalazima testova funkcije jetre
- hepatitis (tegobe s jetrom)
- koprivnjača
- crvenilo kože
- svrbež

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Segluomet

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili se vide znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Segluomet sadrži

- Djelatne tvari su ertugliflozin i metformin.
 - Jedna Segluomet 2,5 mg/850 mg filmom obložena tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.
 - Jedna Segluomet 2,5 mg/1000 mg filmom obložena tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 2,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.
 - Jedna Segluomet 7,5 mg/850 mg filmom obložena tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 850 mg metforminklorida.
 - Jedna Segluomet 7,5 mg/1000 mg filmom obložena tableta sadrži ertugliflozin-L-piroglutamatnu kiselinu u količini koja odgovara 7,5 mg ertugliflozina i 1000 mg metforminklorida.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: povidon (K29-32) (E1201), mikrokristalična celuloza (E460), krospovidon (E1202), natrijev laurilsulfat (E487), magnezijev stearat (E470b)
 - Film ovojnica: Segluomet 2,5 mg/850 mg tablete i Segluomet 7,5 mg/850 mg tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), karnauba vosak (E903).
Segluomet 2,5 mg/1000 mg i Segluomet 7,5 mg/1000 mg tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), karnauba vosak (E903)

Kako Segluomet izgleda i sadržaj pakiranja

- Segluomet 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete (tablete) su bež, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 18 x 10 mm, s utisnutom oznakom „2.5/850“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.
- Segluomet 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete (tablete) su ružičaste, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 19,1 x 10,6 mm, s utisnutom oznakom „2.5/1000“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg filmom obložene tablete (tablete) su tamnosmeđe, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 18 x 10 mm, s utisnutom oznakom „7.5/850“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.
- Segluomet 7,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete (tablete) su crvene, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 19,1 x 10,6 mm, s utisnutom oznakom „7.5/1000“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Segluomet dolazi u Al/PVC/PA/Al blisterima. Veličine pakiranja: 14, 28, 56, 60, 168, 180 i 196 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima te 30 x 1 filmom obložena tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.