

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmtabletta
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta

2,5 mg ertugliflozinnak megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

2,5 mg ertugliflozinnak megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmtabletta

7,5 mg ertugliflozinnak megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta

7,5 mg ertugliflozinnak megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta

Bézs, 18 × 10 mm, ovális, egyik oldalán „2.5/850” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

Rózsaszín, 19,1 × 10,6 mm, ovális, egyik oldalán „2.5/1000” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmtabletta

Sötétbarna, 18 × 10 mm, ovális, egyik oldalán „7.5/850” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta

Piros, 19,1 × 10,6 mm, ovális, egyik oldalán „7.5/1000” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Segluromet 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott diéta és testmozgás mellett:

- olyan betegeknél, akiknek a glykaemiás kontrollja a monoterápiában alkalmazott metformin még tolerálható maximális dózisa mellett sem megfelelő;
- egyéb, diabetes kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel kombinálva, olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezen készítmények sem biztosítanak megfelelő glykaemiás kontrollt;
- azoknál a betegeknél, akik már különálló tabletták formájában ertugliflozin és metformin kombinációs kezelésben részesülnek.

A kombinált kezelésekkel, a glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásokkal, a cardiovascularis eseményekkel, és a vizsgált betegcsoportokkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek (glomerulusfiltrációs ráta [GFR] ≥ 90 ml/perc)

A javasolt dózis naponta kétszer egy tablettát. Az adagot a javasolt napi 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin adag alkalmazása mellett, egyénileg kell megállapítani a beteg mindenkoros gyógyszerelése, annak hatásossága és tolerálhatósága függvényében, úgy, hogy a metformin maximálisan javasolt napi adagját ne lépje túl.

A Segluromet-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumendepléció áll fenn, az állapot rendezése javasolt (lásd 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a metformin (monoterápiában vagy a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt adva) alkalmazása mellett a glykaemiás kontroll nem megfelelő

A Segluromet javasolt kezdő dózisának naponta kétszer 2,5 mg ertugliflozint (5 mg napi dózis) és a már szedett dózishoz hasonló metformin adagot kell tartalmaznia. Ha a glykaemiás kontroll további javítására van szükség, az 5 mg teljes napi dózis ertugliflozint toleráló betegeknél az ertugliflozin dózisa felemelhető 15 mg teljes napi adagra.

Azoknál a betegeknél, akik az ertugliflozint és a metformint korábban különálló tabletták formájában szedték

Azoknak a betegeknél, akik a különálló tablettaként szedett ertugliflozin (5 mg vagy 15 mg teljes napi dózis) és metformin helyett váltanak Seglurometre, a már szedett, ugyanolyan teljes napi dózis ertugliflozint és metformint, vagy a metformin ehhez legközelebb eső, megfelelő terápiás dózisát kell kapniuk.

Amikor a Seglurometet inzulinnal vagy az inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében kisebb dózisú inzulinra vagy inzulinszekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.4, 4.5, és 4.8 pont).

Kimaradt dózis

Ha egy adag kimaradt, azt a lehető leghamarabb be kell venni, amint azt a beteg észreveszi. A betegeknél nem szabad egyidejűleg kétszeres dózis Seglurometet bevenniük.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A GFR értékét a metformin-tartalmú készítményekkel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknel és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges (lásd 4.4 pont).

A készítménnyel történő terápia indítása nem javasolt olyan betegeknel, akiknel a glomerulusfiltrációs ráta (GFR) alacsonyabb mint 45 ml/perc (lásd 4.4 pont).

Mivel az ertugliflozin glükózsztentsökkentő hatása közepes fokú vesekárosodás esetén csökkent, súlyos vesekárosodás esetén pedig valószínűleg hiányzik, ezért ha további glykaemiás kontrollra van szükség, fontolóra kell venni egyéb antihyperglykaemiás gyógyszerek alkalmazását (lásd 4.4 pont).

A metformin maximális napi dózisát lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani. Azon betegeknel, akiknel a GFR < 60 ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) figyelembe kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a Segluromet megfelelő hataserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

<u>GFR ml/perc</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	A maximális napi dózis 3000 mg. A vesekárosodáshoz mérten megfontolandó a dózis csökkentése.	A maximális napi dózis 15 mg. Kezelés indítása 5 mg-os dózissal. A dózis 15 mg-ra történő feltitrálása, a glykaemiás kontroll eléréséhez szükséges mértékben.
45-59	A maximális napi dózis 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	A maximális napi dózis 15 mg. Kezelés indítása 5 mg-os dózissal. A dózis 15 mg-ra történő feltitrálása, a glykaemiás kontroll eléréséhez szükséges mértékben.
30-44	A maximális napi dózis 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	A kezelés indítása nem javasolt.
< 30	A metformin ellenjavallt.	Nem javasolt.

Májkárosodás

A Segluromet májkárosodásban szenvedő betegeknel ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Idősek

Az idős betegeknel gyakrabban fordul elő vesekárosodás. Mivel az ertugliflozin szedésének megkezdése után vesefunkciós rendellenességek léphetnek fel, és ismert, hogy a metformin főként a veséken keresztül ürül ki, a Seglurometet idős betegeknel körültekintően kell alkalmazni. A vesefunkció rendszeres monitorozása a főként idős betegeknel előforduló, és metforminnal összefüggésbe hozható laktacidózis megelőzése érdekében szükséges (lásd 4.4 pont). A vesefunkciót és a volumendepláció kockázatát figyelembe kell venni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A Segluromet biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Segluromet a metforminnal összefüggő gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében naponta kétszer, szájon át, étkezés közben kell bevenni. Nyelészavar esetén a tableta kettétörhető vagy összetörhető, mivel ez egy azonnali hatóanyag-leadású adagolási forma.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktátacidózis, diabeteses ketoacidosis [DKA]);
- diabeteses kómát megelőző állapot;
- súlyos veseelégtelenség (GFR alacsonyabb mint 30 ml/perc), végstádiumú vesebetegség (ESRD) vagy dialízisre szoruló betegek (lásd 4.4 pont);
- a vesefunkció befolyásolására képes akut állapotok, például:
 - kiszáradás,
 - súlyos fertőzés,
 - sokk,
- olyan akut vagy krónikus betegség, mely szöveti hypoxiát okozhat, például:
 - szív- vagy légzésleállás,
 - közelmúltban lezajlott myocardialis infarctus,
 - sokk;
- májkárosodás;
- akut alkoholos intoxikáció, alkoholizmus;

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános információk

A Segluromet nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, mivel növelheti náluk a diabeteses ketoacidosis (DKA) kockázatát.

Laktátacidózis

A laktátacidózis egy olyan nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, amely leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktátacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hányás, hasmenés, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akutan károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [*non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktátacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés és bármilyen, hypoxiával társuló állapot, valamint laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttese (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidoticus dyspnoe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az ashtenia és a hypothermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és

azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a vér csökkent pH értéke ($< 7,35$), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Mitokondriális betegségben ismerten vagy feltételezetten szenvedő betegek:

A metformin alkalmazása nem ajánlott mitokondriális betegségben – ilyen például a laktatacidózissal és stroke-szerű epizódokkal járó mitokondriális encephalopathia (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) szindróma és az anyai ágon öröklődő diabetes és sükettség (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD) – ismerten szenvedő betegeknél, mivel a laktatacidózis exacerbációja és a neurológiai szövödmények kockázatot jelentenek – mindkettő a betegség súlyosbodásához vezethet.

Ha a metformin bevitelét követően MELAS szindrómára vagy MIDD-re utaló jelek és tünetek alakulnak ki, a metformin adagolását azonnal fel kell függeszteni, és mihamarabb diagnosztikus vizsgálatokat kell elvégezni.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravascularis alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktatacidózis kockázatának növekedésével jár. A Segluromet adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Vesekárosodás

Az ertugliflozin glykaemiás kontrolljának hatásossága a veseműködéstől függ. A glykaemiás hatásosság csökkent az olyan betegeknél, akik közepes fokú vesekárosodásban szenvednek, és valószínűleg hiányzik az olyan betegeknél, akiknek súlyos vesekárosodásuk van (lásd 4.2 pont).

A Segluromet adását nem szabad elkezdni az olyan betegeknél, akiknél a GFR alacsonyabb mint 45 ml/perc. A Segluromet adását abba kell hagyni, ha a GFR tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc.

A GFR-értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A vesefunkció gyakoribb monitorozása javasolt az olyan betegeknél, akiknél a GFR alacsonyabb mint 60 ml/perc. A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Sebészeti beavatkozások

A Segluromet adását általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

Hypotensio/Volumendepléció

Az ertugliflozin ozmotikus diuresist idéz elő, ami az intravascularis volumen csökkenéséhez vezethet. Ezért a Segluromet szedésének megkezdése után tünetekkel járó hypotensio jelentkezhet (lásd 4.8 pont), különösen a vesekárosodásban szenvedő betegeknél (az eGFR alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance (CrCl) értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc), az idősebb betegeknél (≥ 65 év), a diuretikumokat kapó betegeknél, vagy az olyan, vérnyomáscsökkentő terápiában részesülő betegeknél, akiknek anamnézisében hypotensio szerepel. A Segluromet adásának megkezdése előtt a volumenstátuszt értékelni, és ha az indokolt, korrigálni kell. A kezelés megkezdését követően az erre utaló jeleket és tüneteket monitorozni kell.

Hatásmechanizmusa miatt az ertugliflozin ozmotikus diuresist indukál, és növeli a szérum kreatininszintet, valamint csökkenti az eGFR-t. A szérum kreatininszint emelkedése és az eGFR csökkenése nagyobb volt a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az esetlegesen folyadékvesztéshez vezető állapotok (pl. gastrointestinalis kórképek) esetén az ertugliflozint kapó betegeknél a volumenstátusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a hematokritot is) és az elektrolitok gondos monitorozása javasolt. A folyadékvesztés korrigálásáig a kezelés átmeneti felfüggesztése mérlegelendő.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis ritka eseteit, köztük életveszélyes és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a nátrium-glükóz kotranszporter 2- (SGLT2-) gátlókkal, köztük ertugliflozinnal kezelt betegeknél. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek mindössze mérsékelt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabeteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a nagyobb ertugliflozin dózisok esetén.

A DKA kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúságérzet, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén mérlegelni kell. Ha ezek a tünetek megjelennek, a betegeknél a ketoacidosis azonnal – a vércukorszinttől függetlenül – vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél feltételezhető vagy diagnosztizált diabeteses ketoacidosis áll fenn, a Segluromet-kezelést azonnal abba kell hagyni.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. Ezeknél a betegeknél a ketontestek monitorozása javasolt, ehhez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. A Segluromet-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

A Segluromet-kezelés megkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következő betegcsoportok esetén magasabb lehet a diabeteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt rezervfunkciójú betegek (pl. alacsony C-peptid szintű 2-es típusú diabeteses betegek vagy látens autoimmun diabeteses felnőttek [LADA] vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezető kórképekben szenvedők, azok a betegek, akiknél csökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-gátlókat ezeknél a betegeknél elővigyázatossággal kell alkalmazni.

Az SGLT2-gátló-kezelés ismételt elkezdése nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-gátló-kezelés alatt diabeteses ketoacidosis alakult ki, kivéve, ha egy másik, egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és azt meg is szüntették.

A Segluromet biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a Segluromet nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabeteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeket SGLT2-gátlókkal kezelik.

Alsó végtag amputációk

A hosszú távú, cardiovascularis végkimeneteket vizsgáló VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular; az ertugliflozin cardiovascularis hatásosságának és biztonságosságának értékelése) elnevezésű vizsgálatban, melyet 2-es típusú diabetesben és igazolt

atheroscleroticus cardiovascularis megbetegedésben szenvedő betegekkel végeztek, a jelentett nem traumás alsó végtagi (elsősorban lábujj) amputációk előfordulási aránya 2% (0,57 olyan beteg, akinél fellépett valamilyen esemény/100 betegév) volt az 5 mg ertugliflozint kapó csoportban, 2,1% (0,60 olyan beteg, akinél fellépett valamilyen esemény/100 betegév) volt a 15 mg ertugliflozint kapó csoportban, és 1,6% (0,47 olyan beteg, akinél fellépett valamilyen esemény/100 betegév) volt a placebót kapó csoportban. A 100 betegévre jutó alsó végtagi amputációs események aránya 5 mg ertugliflozin mellett 0,75, és 15 mg ertugliflozin mellett 0,96 volt, a placebo mellett megfigyelt 0,74 eseménnyel összehasonlítva. Az SGLT2-gátlókkal 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsősorban a lábujj) amputáció eseteinek növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez vajon a gyógyszercsoporthoz köthető mellékhatás-e. Fontos, hogy a diabeteses betegek rendszeres tanácsadásban részesüljenek a rutinszerű, preventív lábápolásról.

Hypoglykaemia inzulin és inzulinszekréciót fokozó hatóanyagok egyidejű alkalmazása mellett

Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát okoznak (lásd 4.8 pont). Ezért a Segluromettel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében kisebb dózisú inzulinra vagy inzulinszekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Genitalis mycoticus infekciók

Az ertugliflozin növeli a genitalis mycoticus infekciók kockázatát. Az SGLT2-gátlókkal végzett vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében genitalis mycoticus infekciók szerepelnek, valamint a nem körülmetélt férfiaknál nagyobb valószínűséggel alakultak ki genitalis mycoticus infekciók (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni és megfelelő módon kezelni kell.

Húgyúti fertőzések

A vizeletbe történő cukor kiválasztás a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával járhat (lásd 4.8 pont). A pyelonephritis vagy urosepsis kezelésekor az ertugliflozin adásának átmeneti abbahagyását kell mérlegelni.

A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitist (más néven Fournier-gangraena) jelentették. Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikum-kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttes jelentkezését tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a nekrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni a Segluromet szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Idősek

Idős betegeknél fokozott lehet a volumendeplécio és a vesekárosodás kockázata. Az ertugliflozinnal kezelt 65 éves és idősebb betegeknél nagyobb volt a volumendeplécioval összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága, mint a fiatalabb betegeknél. A metforminnal összefüggő laktacidózis kockázata az életkorral együtt nő, mivel az idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő máj- és vesekárosodás vagy szívrendellenesség, mint a fiatal betegeknél. A hosszú távú, cardiovascularis végkimenetelt vizsgáló VERTIS CV vizsgálatban a 65 éves és idősebb betegeknél megfigyelt biztonságosság és hatásosság hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb betegeknél megfigyelthez (lásd 4.2 és 4.8 pont). Idős betegeknél a vesefunkciók gyakoribb ellenőrzésére van szükség.

Szívelégtelenség

Nincs klinikai vizsgálati tapasztalat az ertugliflozinnal a New York Heart Association (NYHA) szerint IV. stádiumú betegekkel.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Az ertugliflozin hatásmechanizmusa miatt a Seglurometet szedő betegek vizelet glükózz vizsgálata pozitív lesz. A glykaemiás kontroll monitorozására ezért egyéb módszereket kell alkalmazni.

Interferencia az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) méréssel

A glykaemiás kontroll 1,5-AG méréssel történő monitorozása nem javasolt, mivel az 1,5-AG mérése nem megbízható a glykaemiás kontroll vizsgálatára az SGLT2-gátlókat szedő betegeknél. A glykaemiás kontroll monitorozására ezért egyéb módszereket kell alkalmazni.

B₁₂-vitamin-hiány

A metformin csökkentheti a B₁₂-vitamin szérum szintjét. A metformin adagjának, illetve a kezelés időtartamának növelésével és/vagy olyan betegeknél, akiknél B₁₂-vitamin-hiányt okozó ismert kockázati tényezők állnak fenn, megemelkedik az alacsony B₁₂-vitamin-szint kockázata. B₁₂-vitamin-hiány gyanúja (pl. anaemia vagy neuropathia) esetén a B₁₂-vitamin-szérum szintet monitorozni kell. A B₁₂-vitamin-szint időszakos monitorozása szükséges lehet a B₁₂-vitamin-hiányt okozó kockázati tényezők fennállása mellett. A metformin-terápiát addig kell folytatni, amíg a beteg azt tolerálja, és nem áll fenn kontraindikáció, valamint a beteg a hatályos klinikai irányelvek alapján előírt B₁₂-vitamin-pótló kezelésben részesül.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Segluromettel nem végeztek farmakokinetikai gyógyszer-interakciós vizsgálatokat, azonban a Segluromet önálló hatóanyagaival, az ertugliflozinnal és a metforminnal folytattak ilyen jellegű vizsgálatokat.

Ertugliflozin

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

Az ertugliflozin hozzájárulhat a diuretikumok vízajtó hatásához, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és inzulinszekréciót fokozó hatóanyagok

Az inzulin és az inzulinszekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák. Ezért a Segluromettel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében kisebb dózisú inzulinra vagy inzulinszekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatásai az ertugliflozin farmakokinetikájára

Az ertugliflozin elsődleges clearance-mechanizmusa az UGT1A9 és UGT2B7 általi metabolizmus.

Egészséges alanyokkal végzett, egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az ertugliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a szitagliptin, a metformin, a glimepirid vagy a szimvasztatin.

A rifampicin (egy uridin 5'-difoszfó-glükuronil-transzferáz [UGT]- és citokróm P450 [CYP]-induktor) többszöri dózisának alkalmazása az ertugliflozin koncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) 39%-kal, és a maximális plazmakoncentrációt ($C_{\max}$) 15%-kal csökkenti. Az expozíció ilyen csökkenése klinikailag nem jelentős, ezért a dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

Az UGT-gátlóknak az ertugliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását klinikailag nem vizsgálták, de az ertugliflozin-expozíció UGT-gátlás miatti bármilyen potenciális növekedését nem tekintik klinikailag jelentősnek.

Az ertugliflozin hatásai egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

Egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az ertugliflozinnek nincs klinikailag jelentős hatása a szitagliptin, a metformin és a glimepirid farmakokinetikai tulajdonságaira.

A szimvasztatin és az ertugliflozin egyidejű alkalmazása a szimvasztatin AUC-értékének 24%-os és $C_{\max}$ értékének 19%-os emelkedését, valamint a szimvasztatinsav AUC-értékének 30%-os és $C_{\max}$ értékének 16%-os növekedését eredményezte. A szimvasztatin és a szimvasztatinsav kisfokú emelkedésének mechanizmusa nem ismert, és az nem az ertugliflozin általi organikus aniontranszporter polipeptid (OATP) gátlásán keresztül valósul meg. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.

Metformin

Együttadása nem ajánlott.

Alkohol

Az alkoholintoxikáció a laktacidózis fokozott kockázatával jár együtt, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

A Segluromet adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Elővigyázatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz- (COX) 2-gátlók, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal történő együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

Organikus kationtranszporterek (OCT)

A metformin az OCT1 és OCT2 transzporternek is szubsztrátja.

A metformin együttadása:

- Az OCT1 gátlókkal (pl. verapamil) csökkentheti a metformin hatásosságát.
- Az OCT1 induktorokkal (pl. rifampicin) fokozhatja a metformin tápcsatornából történő felszívódását és hatásosságát.

- Az OCT2 gátlókkal (pl. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) csökkentheti a metformin vesén keresztül történő kiválasztását, és ez a metformin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.
- Az OCT1 és OCT2 gátlókkal (pl. krizotinib és olaparib) megváltoztathatja a metformin hatásosságát és vesén keresztüli eliminációját.

Ezért elővigyázatossággal kell eljárni, különösen vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ha ezeket a gyógyszereket metforminnal együtt adják, mivel a metformin plazmakoncentrációja megemelkedhet. Ha szükséges, megfontolandó a metformin dózismódosítása, mivel az OCT-gátlók/induktorok megváltoztathatják a metformin hatásosságát.

A (szisztémásan és helyileg alkalmazott) glükokortikoidok, a béta-2 agonisták és a vízhajtók intrinsic hypergykaemiás aktivitással rendelkeznek. A betegeket tájékoztatni kell erről, és vércukorszintjüket gyakrabban kell monitorozni, főként az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdeti szakaszában. Szükség esetén az antihyperglykaemiás gyógyszer dózisát az egyéb gyógyszerrel történő kezelés során vagy annak abbahagyása esetén módosítani kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Segluromet terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ.

A korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a metformin alkalmazása terhes nőknél nem jár a kongenitális malformációk fokozott kockázatával. A metforminnal végzett állatkísérletek nem mutattak ki káros hatást a terhesség, az embrionális- vagy magzati fejlődés, a szülés vagy a születést követő fejlődés során (lásd még 5.3 pont).

Az ertugliflozin terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek eredményei alapján az ertugliflozin befolyásolhatja a vesék fejlődését és érését (lásd 5.3 pont). Ezért a Seglurometet nem szabad alkalmazni a terhesség alatt.

Szoptatás

Nincs információ az ertugliflozin emberi anyatejben való jelenlétéről, az anyatejjel táplált csecsemőre gyakorolt hatásaira vagy az anyatej termelődésére gyakorolt hatásaira vonatkozóan. A metformin jelen van az emberi anyatejben. Az ertugliflozin és a metformin jelen van a szoptató patkányok tejében. Az ertugliflozin hatással volt a szoptató patkányok utódaira.

Ertugliflozinnal kezelt fiatal patkányoknál farmakológiai mediált hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Mivel az emberi vesék érése *in utero* és az élet első 2 éve alatt történik, amikor a szoptatás mellett kialakuló expozíció bekövetkezhet, az újszülöttre/csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. A Seglurometet nem szabad alkalmazni a szoptatás alatt.

Termékenység

A Segluromet emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az állatkísérletekben nem észlelték az ertugliflozin vagy a metformin fertilitásra gyakorolt hatását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Segluromet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor a Seglurometet inzulinnal vagy egy, az inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, valamint a volumendeplécióval összefüggő mellékhatások, mint például a posturalis szédülés emelkedett kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ertugliflozin és metformin

Az együttesen alkalmazott ertugliflozin és metformin biztonságosságát 26 héten keresztül, 1083, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg bevonásával értékelték két összesített, placebokontrollos vizsgálatban: egy metforminhoz kiegészítésként adott ertugliflozinnal végzett vizsgálatban, és egy szitagliptinhez és metforminhoz kiegészítésként adott ertugliflozinnal végzett vizsgálatban (lásd 5.1 pont). Az ebben a két vizsgálatban megfigyelt mellékhatások előfordulási gyakorisága és típusa hasonló volt a különálló ertugliflozin és metformin monoterápiák mellett megfigyelt mellékhatásokhoz, ahogyan az 1. táblázat mutatja alább.

Ertugliflozin

Az ertugliflozin biztonságosságát és tolerálhatóságát 7, placebo- vagy aktív komparátoros, összesen 3409, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 5 mg vagy 15 mg ertugliflozint kapó beteggel végzett vizsgálatban értékelték. Továbbá, a 2-es típusú diabetesben és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek az ertugliflozin biztonságosságát és tolerálhatóságát a VERTIS CV vizsgálatban értékelték (lásd 5.1 pont), összesen 5493 betegnél, akiket átlagosan 2,9 éven át adott 5 mg vagy 15 mg ertugliflozinnal kezeltek.

A placebokontrollos vizsgálatok összesítése

A biztonságosság elsődleges értékelését három 26 hetes, placebokontrollos vizsgálat összesítése alapján végezték. Az ertugliflozint egy vizsgálatban monoterápiában, és két vizsgálatban kiegészítő kezelésként alkalmazták (lásd 5.1 pont). Ezek az adatok 1029 beteg ertugliflozin-expozícióját tükrözik, és az expozíció átlagos időtartama megközelítőleg 25 hét volt. A betegek naponta egyszer kaptak 5 mg ertugliflozint (N = 519), 15 mg ertugliflozint (N = 510) vagy placebót (N = 515).

A klinikai programban leggyakrabban jelentett mellékhatások a húgyúti fertőzések, a vulvovaginalis mycoticus fertőzés és más, női genitális mycoticus infekciók voltak. Ritkán súlyos DKA fordult elő (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. Az egyes gyakorisági kategóriákban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo- és aktív komparátoros klinikai vizsgálatokból származó, valamint a forgalomba hozatal követően jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Húgyúti fertőzések ^{†,1} Vulvovaginalis mycoticus infekciók és egyéb női genitális mycoticus infekciók ^{*,†,1}
Gyakori	Candida okozta balanitis és a férfi genitáliák egyéb gombás fertőzései ^{*,†,1}
Nem ismert	A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) ^{*,b}
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia ^{*,†,1} , B ₁₂ -vitamin-szint csökkenése/vitamin-hiány ^{*,2}
Ritka	Diabeteses ketoacidosis ^{*,†,1}
Nagyon ritka	Laktacidózis ^{*,2}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Ízérzékelési zavarok ²
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Volumendep léció ^{*,†,1}
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Gastrointestinalis tünetek ^{§,2}
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Hepatitis ² , Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ²
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon ritka	Erythema ² , pruritus ² , urticaria ²
Nem ismert	Bőrkiütések ^{b,1}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Gyakoribb vizeletürítés ^{†,1}
Nem gyakori	Dysuria ¹ , emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulusfiltrációs ráta ^{†,1}
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori	Vulvovaginalis pruritus ¹
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Szomjúságérzet ^{#,1}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Megváltozott szérumszint lipidszint ^{b,1} , emelkedett hemoglobinszint ^{β,1} , emelkedett karbamid-nitrogén-szint a vérben ^{a,1}

¹ Az ertugliflozin mellett megfigyelt mellékhatás.

² A metformin mellett megfigyelt mellékhatás.

* Lásd 4.4 pont.

† További információkért lásd az alábbi alpontokat.

§ Az emésztőrendszeri tünetek, mint pl. a hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás és étvágycsökkenés leggyakrabban a terápia megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben önmaguktól elmúlnak.

¶ Beleértve: pollakisuria, sürgető vizelési inger, polyuria, megnövekedett vizeletmennyiség és nocturia.

Beleértve: szomjúságérzet és polydipsia.

^p Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos százalékos változás a következő volt: kis sűrűségű (low-density) lipoprotein koleszterinszint (LDL-C) 5,8% és 8,4%, vs. 3,2%; összkoleszterinszint 2,8% és 5,7%, vs 1,1%, azonban nagy sűrűségű (high-density) lipoprotein koleszterinszint (HDL-C) 6,2% és 7,6% vs. 1,9%. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékhez képest bekövetkezett százalékos változás középértéke a következő volt: trigliceridek -3,9% és -1,7%, vs. 4,5%.

^B Azon alanyok aránya, akiknél a hemoglobinszint emelkedése legalább 1 alkalommal > 2,0 g/dl volt, magasabb volt az 5 mg és 15 mg ertugliflozin-csoportokban (4,7% és 4,1%), mint a placebocsoportban (0,6%).

^a Azon alanyok aránya, akiknél a vér karbamid-nitrogén-szint (blood urea nitrogen, BUN) értékei bármikor $\geq$ 50%-os, és a normálérték felső határát meghaladó emelkedést mutattak, számszerűen magasabb volt az ertugliflozin 5 mg és 15 mg csoportban (7,9% és 9,8%), mint a placebocsoportban (5,1%).

^b A mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő felügyelet során azonosították.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Ertugliflozin

Volumendeplécio

Az ertugliflozin ozmotikus diuresist idéz elő, ami az intravascularis volumen csökkenéséhez, valamint a volumendeplécióval összefüggő mellékhatásokhoz vezethet. Az összesített placebokontrollos vizsgálatokban a volumendeplécióval összefüggő nemkívánatos események (dehydratio, posturalis szédülés, presyncope, ájulás, hypotensio és orthostaticus hypotensio) előfordulási gyakorisága alacsony volt (< 2%), és nem különbözött jelentősen az ertugliflozin- és a placebocsoportok esetén. A III. fázisú vizsgálatok szélesebb körű összesítésének alcsoport-analíziseiben azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² volt, azoknál a betegeknél, akiknek a kora $\geq$ 65 év volt, valamint a diuretikumokat kapó betegeknél magasabb volt a volumendeplécio előfordulási gyakorisága az ertugliflozin-csoportban, mint a komparátorcsoportban (lásd 4.2 és 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² volt, az előfordulási gyakoriság 5,1% volt az 5 mg ertugliflozin, 2,6% volt a 15 mg ertugliflozin, és 0,5% volt a komparátorcsoportban, és azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR 45 - < 60 ml/perc/1,73 m² volt, az incidencia 6,4%, 3,7% és 0% volt.

Hypoglykaemia

A placebokontrollos összesített vizsgálatokban a dokumentált hypoglykaemia előfordulási aránya magasabb volt az 5 mg és 15 mg ertugliflozin-csoportokban (5% és 4,5%) a placebóval összehasonlítva (2,9%). Ebben a populációban a súlyos hypoglykaemia előfordulási gyakorisága minden csoportban 0,4% volt. Amikor az ertugliflozint monoterápiában alkalmazták, a hypoglykaemiás események előfordulási gyakorisága az ertugliflozin-csoportban 2,6% volt mindkét csoportban, és 0,7% volt a placebocsoportban. Amikor a metformin mellé kiegészítésként adva alkalmazták, a hypoglykaemiás események előfordulási gyakorisága az 5 mg ertugliflozin-csoportban 7,2%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 7,8%, és a placebocsoportban 4,3% volt.

Amikor az ertugliflozint metformin mellé adták, és a szulfonilureával hasonlították össze, a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága magasabb volt a szulfonilurea (27%), mint az ertugliflozin esetén (5,6% az 5 mg és 8,2% a 15 mg ertugliflozin esetén).

A VERTIS CV alvizsgálataiban az inzulinhoz metforminnal együtt vagy anélkül adott ertugliflozin esetén a dokumentált hypoglykaemia előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 39,4%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 38,9% és a placebocsoportban 37,5% volt. Egy szulfonilureával együtt adott ertugliflozin mellett a hypoglykaemia előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 7,3%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 9,3% és a placebocsoportban 4,2% volt. Metforminhoz és egy szulfonilureához adott ertugliflozin esetén a hypoglykaemia előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 20%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 26,5% és a placebocsoportban 14,5% volt.

Az inzulint, szulfonilureát vagy meglitinideket háttérkezelésként kapó, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dokumentált hypoglykaemia az 5 mg ertugliflozin-csoportban 36%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 27% és a placebocsoportban 36% volt (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Diabeteses ketoacidosis

A VERTIS CV vizsgálatban 19 (0,3%) ertugliflozinnal kezelt betegnél és 2 (0,1%) placebóval kezelt betegnél azonosítottak ketoacidosist. Az ertugliflozin fejlesztési program 7 további, III. fázisú klinikai vizsgálatában ketoacidosist azonosítottak 3 (0,1%) ertugliflozinnal kezelt betegnél, a komparátorral kezelt betegek közül pedig egyenél sem (0%) (lásd 4.4 pont).

Emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulusfiltrációs ráta és vesével összefüggő események

Az átlagos kreatininszint kezdeti emelkedése és az átlagos eGFR csökkenése az ertugliflozinnal kezelt betegeknél a folyamatos kezelés alatt rendszerint átmeneti volt. A vizsgálat megkezdésekor közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az átlagos változás nagyobb volt, és a 26. hétre nem tért vissza a kiindulási értékre. Ezek a változások a kezelés abbahagyása után normalizálódtak.

A VERTIS CV vizsgálatban az ertugliflozin-kezelés összefüggésben állt az átlagos eGFR kezdeti csökkenésével (a 6. héten az 5 mg ertugliflozin-csoportban $-2,7 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$, a 15 mg ertugliflozin-csoportban $-3,8 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$, és a placebocsoportban $-0,4 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), ami később a kiindulási értékek irányába mozdult vissza. A hosszú távú folyamatos ertugliflozin-kezelés alacsonyabb eGFR-csökkenést mutatott a placebóval összehasonlítva (legfeljebb a 260. hétig).

A VERTIS CV vizsgálatban a vesével összefüggő mellékhatások (pl. akut vesekárosodás, vesekárosodás, akut prerenalis elégtelenség) előfordulási aránya az 5 mg ertugliflozin-csoportban 4,2%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 4,3% és a placebocsoportban 4,7% volt a teljes vizsgálati populációban, valamint a $30 - < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ eGFR-értéket mutató betegeknél az 5 mg ertugliflozin-csoportban 9,7%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 10% és a placebocsoportban 10,2% volt.

Genitalis mycoticus infekciók

Három placebokontrollos klinikai vizsgálat összesítésében a női genitalis mycoticus infekciók (pl. genitalis candidiasis, genitalis gombás fertőzés, hüvelyi fertőzés, vulvitis, vulvovaginalis candidiasis, vulvovaginalis mycoticus fertőzés, vulvovaginitis) az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és placebóval kezelt betegek 9,1%-ánál, 12%-ánál és 3%-ánál fordult elő. Nőknél a kezelés genitalis mycoticus infekciók miatti abbahagyása az ertugliflozinnal kezelt betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont).

Ugyanebben az összesítésben a férfi genitalis mycoticus infekciók (pl. a candida balanitis, balanoposthitis, genitalis fertőzés, genitalis gombás fertőzés) az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és placebóval kezelt betegek 3,7%-ánál, 4,2%-ánál és 0,4%-ánál fordultak elő. A férfi genitalis mycoticus infekciók gyakrabban fordultak elő a nem körülmetélt férfiaknál. Férfiaknál a kezelés genitalis mycoticus infekciók miatti abbahagyása az ertugliflozinnal kezelt betegek 0,2%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál fordult elő. Ritka esetekben phimosisról számoltak be, és egyes esetekben circumcisiót is végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

A VERTIS CV vizsgálatban a húgyúti fertőzések az 5 mg ertugliflozin-csoportban a betegek 12,2%-ánál, a 15 mg ertugliflozin-csoportban a betegek 12%-ánál, és a placebocsoportban a betegek 10,2%-ánál fordultak elő. A súlyos húgyúti fertőzések előfordulási aránya 0,9% volt az 5 mg ertugliflozin-csoportban, 0,4% volt a 15 mg ertugliflozin-csoportban, és 0,8% volt a placebocsoportban.

Az ertugliflozin fejlesztési program 7 további, III. fázisú klinikai vizsgálatában a húgyúti fertőzések előfordulási aránya 4% volt az 5 mg ertugliflozin-csoportban, 4,1% volt a 15 mg ertugliflozin-csoportban, és 3,9% volt a placebocsoportban. Az események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, súlyos eseteket pedig nem jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Segluromettel történő túlادagolás esetén a szokásos szupportív intézkedéseket kell alkalmazni (pl. a nem felszívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai monitorozás alkalmazása, és szupportív kezelés elkezdése), amelyeket a beteg klinikai státusza határoz meg.

Ertugliflozin

Az ertugliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 300 mg-os *per os* dóziséig és 2 héten át tartó, legfeljebb napi 100 mg-os többszöri dóziséig nem mutatott semmilyen toxicitást. A túlادagolás okozta potenciális akut tüneteket és jeleket nem azonosítottak. Az ertugliflozin hemodialízissel történő eltávolítását nem vizsgálták.

Metformin

Előfordultak metformin-hidrokloriddal történt túlادagolási esetek, beleértve a több mint 50 g feletti mennyiségek bevitelét. Az esetek hozzávetőleg 10%-ában hypoglykaemiát jelentettek, de nem állapítottak meg ok-okozati összefüggést a metformin-hidrokloriddal. A metformin túlادagolási esetek hozzávetőleg 32%-ában laktacidózist jelentettek (lásd 4.4 pont). A laktacidózis vészhelyzetnek minősül, és kórházi kezelést igényel. A metformin jó hemodinamikus feltételek mellett legfeljebb 170 ml/perc clearance értékig dializálható. Ezért a hemodialízis hasznos eszköze lehet az összegyűlt metformin eltávolításának a gyaníthatóan metformin túlادagolásban szenvedő betegek szervezetéből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD23.

Hatásmechanizmus

A Segluromet két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú vércukorcsökkentő szer, az SGLT2-gátlók közé tartozó ertugliflozin és a biguanidok osztályába tartozó metformin-hidroklorid kombinációja, melyek a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek glykaemiás kontrollját javítják.

Ertugliflozin

Az SGLT2 a glomerulusfiltrátumból a keringésbe történő glükóz reabszorpcióért felelős legfőbb transzporter. Az ertugliflozin egy potens, szelektív és reverzibilis SGLT2-gátló. Az SGLT2 gátlásával az ertugliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz renális reabszorpcióját, és csökkenti a glükóz renális küszöbértékét, ennek következtében növeli a vizelettel történő glükózkiválasztást.

Metformin

A metformin egy antihyperglykaemiás szer, amely 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a bazális és posztprandiális plazma glükózsintek csökkentésével javítja a glükóztoleranciát. Farmakológiai hatásmechanizmusa különbözik a más osztályokba tartozó orális antihyperglykaemiás szerekétől. A metformin csökkenti a máj glükóztermelését, csökkenti a glükóz felszívódását a belekből, valamint a perifériás glükózfelvétel és felhasználás elősegítésével javítja az inzulinérzékenységet. A metformin a szulfonilureáktól eltérően, és a különleges esetektől eltekintve (lásd 4.5 pont), sem a 2-es típusú diabetesben szenvedő, sem az egészséges alanyoknál nem idéz elő hypoglykaemiát, és nem okoz hyperinsulinaemiát. A metformin-kezelés mellett az inzulinkiválasztás változatlan marad, az éhomi inzulinszintek valamint napközben a plazma inzulinválaszok pedig csökkenhetnek.

Farmakodinámiás hatások

Ertugliflozin

Vizelettel történő glükózkiválasztás és vizeletmennyiség

Az ertugliflozin egyszeri és többszöri adagolását követően egészséges vizsgálati alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének dózisfüggő növekedését figyelték meg. A dózis-válasz modellezése azt mutatja, hogy az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél közel maximális, vizelettel történő glükózkiválasztást eredményez, ami a maximális gátlás 87%-ának illetve 96%-ának biztosítását jelenti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének szerves része mind a glykaemiás kontroll javítása, mind a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése.

Glykaemiás kontroll

A metforminnal kombinációban adott ertugliflozin glykaemiás hatásosságát és biztonságosságát 4 multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo- és aktív komparátoros III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták, amelyekben 3643, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt. A négy vizsgálatban a rasszok szerinti megoszlás a következő volt: 66,2%–80,3% fehér bőrű, 10,6%–20,3% ázsiai, 1,9%–10,3% fekete bőrű és 4,5%–7,4% egyéb. Hispán és latino betegek adták a populáció 15,6%–34,5%-át. E négy vizsgálatban a betegek átlagéletkora 55,1 év–59,1 év (szélső értékek 21 év - 86 év) volt; a betegek 15,6%–29,9%-a ≥ 65 éves és a betegek 0,6%–3,8%-a ≥ 75 éves volt.

A metformin mellett kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin

Összesen 621, metformin monoterápiával (≥ 1500 mg/nap) nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatban, ami a metforminnal kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. A betegeket napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placeboa randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin-terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A 26 hetes, metforminnal kombinált ertugliflozin placebokontrollos vizsgálatának eredményei*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Kiindulási érték (átlag)	8,1	8,1	8,2
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,7	-0,9	-0,0
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [‡] , 95%-os CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA_{1c} < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Testtömeg (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Kiindulási érték (átlag)	84,9	85,3	84,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,0	-2,9	-1,3
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [‡] , 95%-os CI)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre, a kiindulási eGFR-re, a randomizációkor a menopauza státusz sztrátumra és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] $p \leq 0,001$ a placebohoz viszonyítva.

[§] $p < 0,001$ a placebohoz képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin és szitagliptin faktoriális vizsgálata

Összesen 1233, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 26 hetes, aktív kontrollos vizsgálatban, ami a 100 mg szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte, és hasonlította össze az egyes összetevőkével. A metformin-monoterápiával (≥ 1500 mg/nap) nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses betegeket az öt, aktív terápiás kar valamelyikébe randomizálták: naponta egyszer 5 mg vagy 15 mg ertugliflozint, 100 mg szitagliptint vagy 5 mg vagy 15 mg ertugliflozinnal kombinált 100 mg szitagliptint adtak, a háttérkezelésként adott metformin-terápia folytatása mellett, kiegészítésként (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozint és szitagliptint, valamint a monoterápiában adott egyes összetevőket összehasonlító faktoriális vizsgálat eredményei a 26. héten*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Szitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + Szitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Kiindulási érték (átlag)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Placebóhoz viszonyított Szitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg (LS átlag [†] , 95%-os CI)					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
Betegek [N (%)], akiknél a HbA_{1c} < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Testtömeg (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Kiindulási érték (átlag)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Eltérés a szitagliptinhez képest (LS átlag [†] , 95%-os CI)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés időre, a kiindulási eGFR-re és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a kontroll-csoporthoz hasonlítva.

[§] p < 0,001 az ertugliflozin vagy a szitagliptin megfelelő dózisához képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

A metformin és szitagliptin mellett kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin

Összesen 463, metforminnal (≥ 1500 mg/nap) és naponta egyszer adott 100 mg szitagliptinnel nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatban, ami az ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. A betegeket napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebóra randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin és szitagliptin terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A 26 hetes, metforminnal és szitagliptinnel kombinált, kiegészítésként adott ertugliflozin vizsgálatának eredményei*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	8,1	8,0	8,0
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,8	-0,9	-0,1
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [‡] , 95%-os CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA_{1c} < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Testtömeg (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	87,6	86,6	86,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,3	-3,0	-1,3
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [‡] , 95%-os CI)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre, a kiindulási eGFR-re és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

[§] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozint és glimepiridet összehasonlító, aktív-kontrollos vizsgálat

Összesen 1326, metformin monoterápiával nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 52 hetes, aktív komparátoros vizsgálatban, ami a metforminnal kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Ezeket a metformin-monoterápiát (≥ 1500 mg/nap) kapó betegeket naponta egyszer adott 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy glimepiridre randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin-terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként. A glimepirid adását napi 1 mg-mal kezdték el, amit 6 mg-os vagy 8 mg-os maximális napi dóziséig (az adott országban engedélyezett maximális dózistól függően) vagy a maximális tolerált dóziséig emeltek, vagy a hypoglykaemia elkerülése vagy kezelése érdekében csökkentették. A glimepirid átlagos napi dózisa 3 mg volt (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: A metforminnal nem megfelelően kontrollált betegek kiegészítő ertugliflozin és glimepirid kezelését összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat eredményei az 52. héten*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA_{1c} (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Kiindulási érték (átlag)	7,8	7,8	7,8
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,6	-0,6	-0,7
A glimepiridhez viszonyított különbség (LS átlag [‡] , 95%-os CI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA_{1c} < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Testtömeg (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Kiindulási érték (átlag)	87,9	85,6	86,8
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,0	-3,4	0,9
A glimepiridhez viszonyított különbség (LS átlag [‡] , 95%-os CI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre, a kiindulási eGFR-re és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] A non-inferioritást akkor jelentették ki, amikor az átlagos különbségre vonatkozó kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallum (CI) felső határa kevesebb mint 0,3%.

[§] $p < 0,001$ a glimepiridhez viszonyítva.

Ertugliflozin hozzáadott kombinációs terápia (metforminnal vagy anélkül alkalmazott) inzulinhoz

A VERTIS CV vizsgálat egyik 18 hetes, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, glykaemiás alvizsgálatában összesen 1065, 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő, nem megfelelő glykaemiás kontrollal (7% és 10,5% közötti hemoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] értékkel) rendelkező, naponta ≥ 20 egység inzulin háttérterápiában részesülő beteget (a betegek 59%-a napi ≥ 1500 mg metformint is kapott) randomizáltak napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebóra (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek (metforminnal vagy anélkül alkalmazott) inzulinnal kombinációban adott ertugliflozin vizsgálatának 18. heti eredményei*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Kiindulási érték (átlag)	8,4	8,4	8,4
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,8	-0,8	-0,2
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-0,6 [‡] (-0,7, -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8, -0,5)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA_{1c} <7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Testtömeg (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Kiindulási érték (átlag)	93,8	92,1	93,3
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-1,9	-2,1	-0,2
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-1,6 [‡] (-2,1, -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4, -1,4)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés időre, inzulin sztrátumra, a kiindulási eGFR-re, és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

[§] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

Metforminnal és szulfonilureával együtt adott ertugliflozin kombinált kezelés

A VERTIS CV vizsgálat egyik 18 hetes, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, glykaemiás alvizsgálatában összesen 330, 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő, nem megfelelő glykaemiás kontrollal (7% és 10,5% közötti HbA_{1c} értékkel) rendelkező, naponta ≥ 1500 mg metformin és szulfonilurea háttérterápiában részesülő beteget randomizáltak napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebo (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek metforminnal és szulfonilureával kombinációban adott ertugliflozin vizsgálatának 18. heti eredményei*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Kiindulási érték (átlag)	8,4	8,3	8,3
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,9	-1,0	-0,2
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0, -0,5)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA_{1c} < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Testtömeg (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Kiindulási érték (átlag)	92,1	92,9	90,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-2,0	-2,4	-0,5
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-1,6 [‡] (-2,3, -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6, -1,2)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés időre, a kiindulási eGFR-re, és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

[§] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

Éhomi plazma glükózszint

Három placebo-kontrollos vizsgálatban az ertugliflozin az éhomi plazma glükózszint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén az éhomi plazma glükózszint (fasting plasma glucose, FPG) placebo-ra korrigált csökkenése 1,92 és 2,44 mmol/l volt a monoterápia, 1,48 és 2,12 mmol/l volt a metformin mellé kiegészítésként adott kezelés, és 1,40 és 1,74 mmol/l volt a metformin és szitagliptin mellé kiegészítésként adott kezelés esetén.

A háttérkezelésként adott metformin terápiával egyidejűleg kombinációban alkalmazott ertugliflozin és szitagliptin az éhomi plazma glükózszint jelentősen nagyobb csökkenését eredményezte, mint az önmagában adott szitagliptin vagy ertugliflozin. Az 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin és a szitagliptin kombinációja 0,46- illetve 0,65 mmol/l értékű járulékos éhomi plazma glükózszint csökkenést eredményezett az önmagában alkalmazott ertugliflozin adásával összehasonlítva, vagy 1,02- illetve 1,28 mmol/l értékű járulékos éhomi plazma glükózszint csökkenést az önmagában alkalmazott szitagliptin adásával összehasonlítva.

Hatásosság ≥ 9% kiindulási HbA_{1c}-szintű betegeknél

A diétából és testmozgásból álló kezelést kapó, 7-10,5%-os kiindulási HbA_{1c}-szintű betegekkel végzett monoterápiás vizsgálat során a ≥ 9% kiindulási HbA_{1c}-szintű betegek alcsoportjában a HbA_{1c} placebo-ra korrigált csökkenése 1,31% volt az 5 mg ertugliflozin, és 1,43% volt a 15 mg ertugliflozin esetén.

Az olyan, metforminnal nem megfelelően kontrollált betegek vizsgálata során, akiknek a kiindulási HbA_{1c}-szintje 7,5% és 11% közé esett, a ≥ 10% kiindulási HbA_{1c}-szintű betegek alcsoportjában a szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin a HbA_{1c} 2,35%-os és 2,66%-os csökkenését eredményezte, szemben az önmagában adott 5 mg ertugliflozin, 15 mg ertugliflozin és szitagliptin mellett, észlelt 2,10%-os, 1,30%-os és 1,82%-os csökkenéssel.

Vérnyomás

Metformin mellé kiegészítő kezelésként adva az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a szisztolés vérnyomás 3,7 Hgmm és 4,5 Hgmm-es, placebóra korrigált, statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte. Metformin és szitagliptin mellé kiegészítő kezelésként adva az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a szisztolés vérnyomás 2,9 Hgmm és 3,9 Hgmm-es, placebóra korrigált, statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte.

Egy 52 hetes, aktív-kontrollos, glimepiriddel összehasonlító vizsgálatban a szisztolés vérnyomás kiindulási értékhez viszonyított csökkenése 2,2 Hgmm és 3,8 Hgmm volt az 5 mg és a 15 mg ertugliflozin esetén, miközben a glimepiriddel kezelt betegeknek a szisztolés vérnyomás 1,0 Hgmm-rel emelkedett a kiindulási értékhez képest.

Alcsoport analízis

A metforminnal kombinációban adott ertugliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a HbA_{1c} klinikailag jelentős csökkenését figyelték meg az életkor, nemi hovatartozás, rassz, etnikai hovatartozás, földrajzi régió, kiindulási testtömegindex (BMI), kiindulási HbA_{1c}, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus időtartama által meghatározott alcsoportokban.

Cardiovascularis végkimenetel

Az ertugliflozin cardiovascularis kockázatra gyakorolt hatását 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő felnőtt betegeknek a VERTIS CV vizsgálatban, egy multicentrikus, multinacionális, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, esemény alapú vizsgálatban értékelték. A vizsgálat a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiovascular event, MACE) fellépésének kockázatát hasonlította össze az ertugliflozin és a placebo alkalmazása mellett, e készítményeket a diabetes és az atheroscleroticus cardiovascularis betegségek standard terápiáihoz adva, és velük együttesen alkalmazva.

Összesen 8246 beteget randomizáltak (placebo N = 2747, ertugliflozin 5 mg N = 2752, ertugliflozin 15 mg N = 2747) és követték középpértéken számolva 3 évig. Az átlagéletkor 64 év volt, a betegek hozzávetőleg 70%-a férfi volt.

Kiinduláskor a vizsgálatban részt vevő betegek mindegyike nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedett (HbA_{1c} ≥ 7%). A 2-es típusú diabetes mellitus fennállásának átlagos időtartama 13 év, a kiindulási HbA_{1c} átlagos értéke 8,2%, és az eGFR átlagos értéke 76 ml/perc/1,73 m² volt. Kiinduláskor a betegeket egy (32%) vagy több (67%) antidiabetikummal kezelték, ide értve a metformint (76%), az inzulint (47%), a szulfonilureákat (41%), a dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) gátlókat (11%) és a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptor agonistákat (3%).

A kiinduláskor szinte minden betegnek (99%) volt igazolt atheroscleroticus cardiovascularis betegsége. A betegek hozzávetőleg 24%-ának szerepelt szívelégtelenség az anamnézisében. A VERTIS CV vizsgálat elsődleges végpontja az első MACE eseményig (cardiovascularis eredetű halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus (MI) vagy nem halálos kimenetelű stroke) eltelt idő volt.

Az ertugliflozin a placebóval összehasonlítva non-inferioritást mutatott a MACE terén (lásd 8. táblázat). A külön-külön adott 5 mg-os és 15 mg-os dózisok mellett megfigyelt eredmények konzisztenciát mutattak a kombinált dózisokat kapó csoportoknál megfigyelttekkel.

Az ertugliflozinnal kezelt betegeknek alacsonyabb arányban fordult elő szívelégtelenség miatti hospitalizáció, mint a placebóval kezelt betegeknek (lásd 8. táblázat és 1. ábra).

8. táblázat: MACE események, az egyes összetevőik, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a VERTIS CV vizsgálatban*

Végpont [†]	Placebo (N = 2747)		Ertugliflozin (N = 5499)		Relatív hazárd vs placebo (CI) [‡]
	N (%)	Esemény előfordulási aránya (100 életévre vetítve)	N (%)	Esemény előfordulási aránya (100 életévre vetítve)	
MACE esemény (CV eredetű halálozás, nem halálos kimenetelű MI, vagy nem halálos kimenetelű stroke)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Nem halálos kimenetelű MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Nem halálos kimenetelű stroke	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
CV eredetű halálozás	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N = Betegek száma, CI=Konfidenciaintervallum, CV=Cardiovascularis, MI=Myocardialis infarctus.

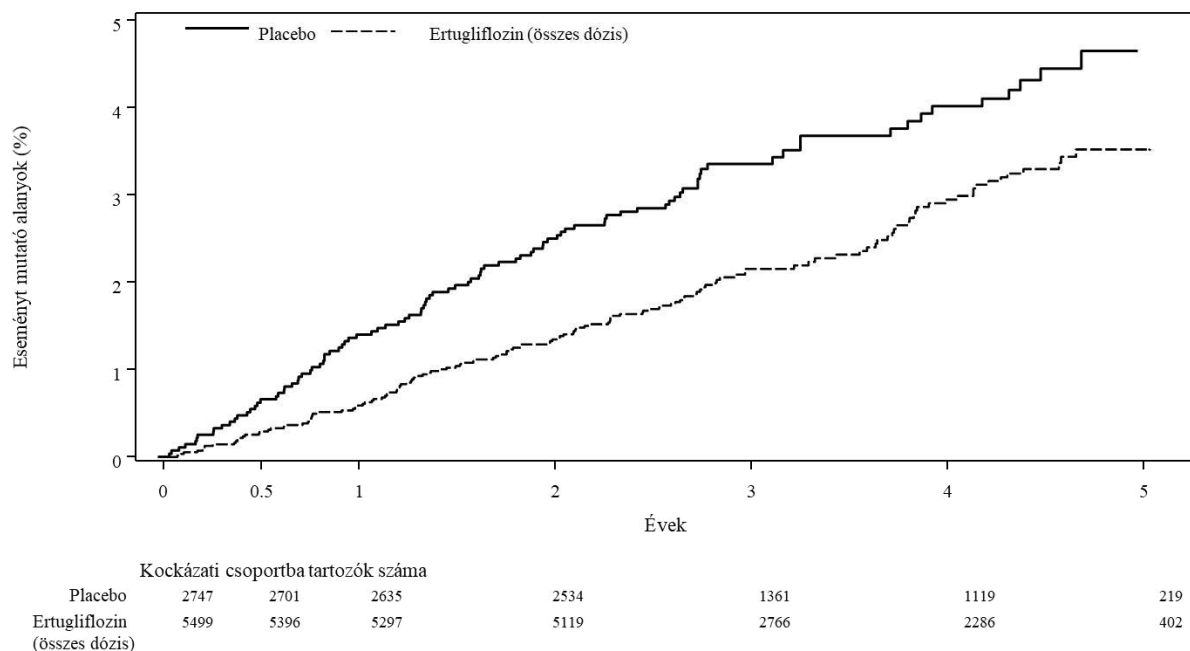
* A kezelési szándék szerinti analízis alapján.

[†] A MACE eseményeket olyan betegeknél értékelték, akik legalább egy dózist kaptak a vizsgált gyógyszerből, a vizsgált gyógyszer szedését a vizsgálat vége előtt abbahagyóknál pedig cenzorálták azon eseményeket, amelyek a vizsgálati gyógyszer utolsó dózisának bevétele után több mint 365 nappal következtek be. A többi végpontot az összes randomizált betegnél, valamint a vizsgált gyógyszer első dózisának bevétele és a beteggel való utolsó kapcsolatfelvétel napja között bármikor előforduló események figyelembevételével értékelték. Minden végpont esetében az összes első eseményt analizálták.

[‡] A MACE eseményeknél 95,6%-os CI-t, míg a többi végpontnál 95%-os CI-t vettek figyelembe.

[#] Statisztikai szignifikancia szempontjából nem értékelték, mivel nem volt része az előre meghatározott szekvenciális tesztelési eljárásnak.

1. ábra: A szívelégtelenség miatti első hospitalizációig eltelt idő



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Segluromet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Segluromet

A Segluromet bizonyítottan bioekvivalens a megfelelő dózisé, együttesen alkalmazott ertugliflozin és metformin tablettákkal.

Ertugliflozin

Általános bevezető

Az ertugliflozin farmakokinetikai tulajdonságai egészséges vizsgálati alanyoknál és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél hasonlóak. A dinamikus egyensúlyi állapotú plazma AUC és C_{max} 398 ng·óra/ml és 81 ng/ml volt a napi egyszeri 5 mg ertugliflozin-kezelés, és 1193 ng·óra/ml és 268 ng/ml volt a napi egyszeri 15 mg ertugliflozin-kezelés esetén. A dinamikus egyensúlyi állapot az ertugliflozin napi egyszeri adagolása mellett 4–6 nap után került elérésre. Az ertugliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikát, és többszöri adagolás után legfeljebb 10–40%-a akkumulálódik a plazmában.

Felszívódás

5 mg és 15 mg ertugliflozin egyszeri dózisé orális alkalmazása után az ertugliflozin plazma csúcskoncentrációja (a maximális plazmakoncentráció kialakulásáig eltelt medián idő [t_{max}]) éhomi körülmények között 1 órával a bevétel után alakult ki. Az ertugliflozin plazma C_{max} és AUC-értéke 0,5 mg – 300 mg közé eső egyszeri dózisok és 1 mg – 100 mg közé eső többszöri dózisok adása után a

dózissal arányos módon növekszik. Egy 15 mg-os dózis alkalmazása után az ertugliflozin abszolút orális biohasznosulása megközelítőleg 100%.

Az ertugliflozin nagy zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étellel történő adása az ertugliflozin C_{max} értékét 29%-kal csökkenti, és a t_{max} értékét 1 órával megnyújtja, de az éhomi állapothoz képest nem változtatja meg az AUC-t. Az étel ertugliflozin farmakokinetikájára gyakorolt, megfigyelt hatását nem tartják klinikailag jelentősnek, és az ertugliflozin alkalmazható étkezés közben vagy attól függetlenül is. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az ertugliflozint az étkezésre való tekintet nélkül adták.

A nagy zsírtartalmú ételek hatása a Segluromet tabletták formájában adott ertugliflozin és metformin farmakokinetikájára hasonló a különálló tabletták adása mellett megfigyeltekhez. Az étel nem gyakorolt jelentős hatást az ertugliflozin vagy a metformin AUC_{inf} értékére, de az ertugliflozin átlagos C_{max} -értékét hozzávetőleg 41%-kal, és a metformin C_{max} -értékét hozzávetőleg 29%-kal csökkentette az éhomi állapothoz képest.

Az ertugliflozin *in vitro* a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia protein (BCRP) transzporterek szubsztrátja.

Eloszlás

Az ertugliflozin dinamikus egyensúlyi állapotú, átlagos megoszlási térfogata egy intravénás dózis után 86 l volt. Az ertugliflozin plazma fehérjekötődése 93,6%, és az ertugliflozin plazmakoncentrációjától független. A plazmafehérje kötődés nem változik jelentősen a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az ertugliflozin vér-/plazmakoncentráció aránya 0,66.

Az ertugliflozin *in vitro* nem szubsztrátja a szerves aniontranszportereknek (OAT1, OAT3), a szerves kationtranszportereknek (OCT1, OCT2), vagy a szerves aniontranszporter polipeptideknek (OATP1B1, OATP1B3).

Biotranszformáció

Az ertugliflozin elsődleges clearance-mechanizmusa a metabolizmus. Az ertugliflozin fő metabolikus útvonala az UGT1A9 és az UGT2B7-mediált, két glükuroniddá történő O-glükuronidáció, amelyek a klinikailag releváns koncentrációkban farmakológiai inaktívak. Az ertugliflozin CYP-mediált (oxidatív) metabolizmusa minimális (12%).

Elimináció

Egy intravénás 100 µg-os dózis adása után az átlagos szisztémás plazma-clearance 11 l/óra volt. A 2-es típusú diabetesben szenvedő, egészséges veseműködésű betegeknél az átlagos eliminációs felezési időt a populációs farmakokinetikai analízis alapján 17 órának becsülték. Egy ^{14}C -pal jelölt ertugliflozin belsőleges oldat egészséges vizsgálati alanyoknak történő adása után a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás megközelítőleg 41%-a eliminálódott a székletben, és 50%-a a vizeletben. Az alkalmazott dózis mindössze 1,5%-a választódott ki változatlan ertugliflozin formájában a vizeletben, és 34%-a változatlan ertugliflozin formájában a székletben, ami valószínűleg a glükuronid metabolitok biliaris excretiojának, majd azt követő, anyavegyületté történő hidrolízisének a következménye.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy 2-es típusú diabetesben és enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel (az eGFR alapján meghatározva) végzett I. fázisú klinikai farmakológiai vizsgálatban 15 mg ertugliflozin egyszeri dózisének adása után az ertugliflozin AUC átlagos növekedése ≤ 1,7-szeres volt, az egészséges veseműködésű betegekéhez képest. Az ertugliflozin AUC ezen növekedését nem tartják klinikailag jelentősnek. Nem volt klinikailag jelentős különbség az ertugliflozin C_{max} -értékei között a különböző vesefunkciójú csoportok esetén. A 24 órás, vizelettel történő glükózkiválasztás a vesekárosodás súlyosságának növekedésével párhuzamosan csökkent (lásd

4.4 pont). Az ertugliflozin plazmafehérje kötődése változatlan volt a vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

A közepes fokú májkárosodás (a Child–Pugh stádiumbeosztás alapján) nem eredményezte az ertugliflozin-expozíció növekedését. Az ertugliflozin AUC megközelítőleg 13%-kal csökkent, és a $C_{\max}$ körülbelül 21%-kal csökkent az egészséges májműködésű betegeknél észlelthez képest. Az ertugliflozin-expozíció ilyen csökkenését nem tartják klinikailag jelentősnek. Nincs klinikai tapasztalat a Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegekkal. Az ertugliflozin plazmafehérje kötődése változatlan volt a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Gyermekekkel és serdülőkkel nem végeztek ertugliflozin vizsgálatokat.

Az életkor, a testtömeg, a nem és a rassz hatásai

A populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak, a testtömegnek, a nemnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása az ertugliflozin farmakokinetikai tulajdonságaira.

Gyógyszerkölcsonhatások

Az ertugliflozin in vitro vizsgálata

In vitro vizsgálatokban az ertugliflozin és az ertugliflozin-glükuronidok nem gátolták és nem inaktiválták a CYP 1A2-t, 2C9-et, 2C19-et, 2C8-at, 2B6-ot, 2D6-ot vagy 3A4-et, és nem indukálták a CYP 1A2-t, 2B6-ot vagy 3A4-et. Az ertugliflozin és az ertugliflozin-glükuronidok *in vitro* nem gátolták az UGT 1A6, 1A9 vagy 2B7 aktivitását. Az ertugliflozin magasabb koncentrációkban *in vitro* az UGT 1A1 és 1A4 gyenge inhibitora volt, ami klinikailag nem jelentős. Az ertugliflozin-glükuronidoknak nem volt hatása ezekre az izoenzimekre. Összességében nem valószínű, hogy az ertugliflozin befolyásolja az ezen enzimek által eliminált, egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait.

Az ertugliflozin vagy az ertugliflozin-glükuronidok klinikailag releváns koncentrációkban *in vitro* nem gátolják jelentősen a P-gp-, OCT2-, OAT1- vagy OAT3-transzportereket, vagy az OATP1B1 és OATP1B3 transzportáló polipeptideket. Összességében nem valószínű, hogy az ertugliflozin befolyásolja az olyan, egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait, amelyek az ilyen transzporterek szubsztátjai.

Metformin

Felszívódás

Az éhomi állapotban adott, 500 mg metformin-hidroklorid tabletta abszolút biohasznosulása hozzávetőleg 50-60%. A metformin-hidroklorid tabletták egyszeri, 500 mg – 1500 mg-os és 850 mg - 2550 mg-os orális dózisait alkalmazó vizsgálatok azt jelzik, hogy a növekvő dózisok mellett nem alakul ki dózisarányosság, mely inkább a csökkent felszívódás, és nem az elimináció megváltozásának tulajdonítható. A metformin-hidroklorid tabletták szokásos adagolás és adagolási terv szerint történő adása mellett a metformin dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációja 24-48 órán belül érhető el, és általában kevesebb mint 1 µg/ml. A metforminnal végzett kontrollált klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek még maximális dózisok esetén sem haladták meg az 5 µg/ml szintet.

Táplálék hatására a metformin felszívódása csökken, és némileg lelassul, melyet az alábbiak mutatnak: egy 850 mg-os metformin tabletta egyszeri, étellel együtt történő alkalmazását követően hozzávetőleg 40%-kal alacsonyabb átlagos $C_{\max}$ -értéket, az AUC 25%-os csökkenését, és a $t_{\max}$ 35 perccel történő meghosszabbodását figyelték meg, ugyanezen hatáserősségű tabletta éhomi állapotban történő alkalmazásával összehasonlítva. Az ilyen csökkenések klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

850 mg-os metformin-hidroklorid tabletták egyszeri, orális adagjának alkalmazását követően a metformin látszólagos eloszlási térfogata átlagosan (Vd) 654 ± 358 l volt. A metformin plazmafehérjekötődése elhanyagolható. A metformin bejut az erythrocytákba.

Biotranszformáció

A metformin a vizelettel változatlan formában ürül. Embereknél metabolitokat nem mutattak ki.

Elimináció

A vese-clearance érték hozzávetőleg 3,5-szer nagyobb mint a kreatinin-clearance érték, mely azt jelzi, hogy a metformin főként a tubuláris szekréció útján ürül ki. Az orális dózist követően a felszívódott metformin hozzávetőleg 90%-a az első 24 órában a veséken keresztül kiürül, a plazma eliminációs felezési idő pedig hozzávetőleg 6,2 óra.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a metformin plazmában és vérben megfigyelt felezési ideje elnyújtott, és a vese-clearance az eGFR csökkenésével arányosan csökken (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Májelégtelenségben szenvedő betegeknél a metforminnal nem végeztek farmakokinetikai kutatásokat.

Az életkor, a testtömeg, a nem és a rassz hatásai

A metformin egészséges, idős önkénteseken végzett, kontrollált farmakokinetikai vizsgálataiból származó korlátozott adatok arra utalnak, hogy az egészséges, fiatal alanyokkal összehasonlítva a metformin teljes plazma clearance-e lecsökken, a felezési idő megnyúlik, és a C_{max} megemelkedik. Ezekből az adatokból úgy tűnik, hogy az életkor előrehaladtával a metformin farmakokinetikájában bekövetkező változások főként a vesefunkciós változásoknak tulajdoníthatóak.

Egészséges és 2-es típusú diabetesben szenvedő alanyoknál a metformin farmakokinetikai paraméterei nem tértek el jelentősen a nemek szerinti analízis során. Hasonlóképpen, a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kontrollált klinikai vizsgálataiban a metformin férfiaknál és nőknél megfigyelt antihyperglykaemiás hatása hasonló volt.

A metformin farmakokinetikai paramétereire vonatkozóan nem végeztek rasszok szerinti vizsgálatokat. A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeken metforminnal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatokban az antihyperglykaemiás hatás hasonló volt a fehérbőrű (n = 249), a feketebőrű (n = 51), és a hispán betegeknél (n = 24).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

Ertugliflozin

Ismételt adagolású, orális dózistoxicitási vizsgálatokat végeztek egereknél, patkányoknál és kutyáknál, legfeljebb 13, 26 és 39 héten keresztül. A mellékhatásnak tartott, toxicitásra utaló tüneteket rendszerint a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) 77-szeresével azonos vagy annál magasabb expozícióknál figyelték meg. A toxicitás nagy

része összhangban volt a vizeleten keresztüli cukorürítéssel összefüggő farmakológiai hatással, és ezek közé tartozott a csökkent testtömeg és testzsír, a fokozott táplálékfogyasztás, a hasmenés, a dehydratio, a csökkent szérum glükózszint, valamint egyéb szérum paraméterek növekedése, amelyek reflektáltak a fokozott fehérjemetabolizmusra és gluconeogenesisre, valamint az elektrolit-egyensúlyzavarra, és a vizelettel összefüggő változásokra, mint például a polyuria, glucosuria és calciuria. A glucosuriával és/vagy a calciuriával összefüggő mikroszkopikus változásokat csak rágsálóknál figyeltek meg, és ezek közé tartozott a renalis tubulusok kitágulása, a zona glomerulosa hypertrophiája a mellékvesékben (patkányoknál) és a trabecularis csontállomány erősödése (patkányoknál). A hányás kivételével nem észleltek toxikus mellékhatást kutyáknál, a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) 379-szerese mellett.

Karcinogenitás

Ertugliflozin

A 2 éves, egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatban az ertugliflozint szájon át végzett tömással adták, napi 5, 15 és 40 mg/ttkg-os dózisokban. A legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os dózisokig nem volt az ertugliflozinnal összefüggő, daganatos elváltozás (a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) körülbelül 41-szerese). A 2 éves, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban az ertugliflozint szájon át végzett tömással adták, napi 1,5, 5 és 15 mg/ttkg-os dózisokban. Az ertugliflozinnal összefüggő, daganatos elváltozások közé tartozott a napi 15 mg/ttkg-os dózis mellett észlelt, mellékvesevelő benignus phaeochromocytomája a hím patkányoknál. Ezt a vizsgálati eredményt a szénhidrát malabszorpciónak tulajdonították, ami a kalcium homeosztázis megváltozásához vezet, és emberek esetén nem tartották releváns kockázatnak. A daganatok tekintetében észlelhető mellékhatást nem okozó szint a napi 5 mg/ttkg volt (a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) körülbelül 16-szorosa).

Metformin

Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat végeztek patkányokkal (104 héten át történő adagolás) legfeljebb napi 900 mg/ttkg dózisokkal, és egerekkel (91 héten át történő adagolás) legfeljebb napi 1500 mg/ttkg dózisokkal. A testfelszín-terület szerint történő összehasonlítás alapján mindkét dózis hozzávetőleg négyszerese a maximális javasolt, napi 2000 mg-os humán dózisnak. Sem a hím, sem a nőstény egereknél nem találtak bizonyítékot a metformin karcinogenitására. Hasonlóképpen, hím patkányoknál a metformin tumorképző potenciálját sem figyelték meg. A napi 900 mg/ttkg dózissal kezelt nőstény patkányoknál azonban megnövekedett a jóindulatú stromalis méhpolipok előfordulási gyakorisága.

Mutagenitás

Ertugliflozin

Az ertugliflozin a mikrobiális reverz mutációk, az *in vitro* cytogenetikai (humán lymphocyták) és a patkányokkal végzett, *in vivo* mikronukleusz vizsgálatokban nem volt sem mutagén, sem klasztogén, sem metabolikus aktiváció mellett, sem anélkül.

Metformin

A metformin mutagén potenciáljára nem találtak bizonyítékot az alábbi *in vitro* tesztekben: Ames-teszt (*S. typhimurium*), génmutációs teszt (egér lymphomasejtek), vagy kromoszóma-aberrációs teszt (humán lymphocyták). Az *in vivo* egér micronucleus teszteredmények szintén negatívak voltak.

Reprodukciós toxicitás

Ertugliflozin

A patkányokkal végzett fertilitási és embrionális fejlődési vizsgálatban a hím és nőstény patkányoknak ertugliflozint adtak, napi 5, 25 és 250 mg/ttkg-os dózisban. A napi 250 mg/ttkg-os dózis mellett nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatásokat (az AUC-k összehasonlítása alapján a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció körülbelül 386-szorosa). Az ertugliflozin, olyan anyai expozíciós szintek mellett, amelyek az AUC alapján 239-szer és 1069-szer nagyobbak voltak, mint a maximális, napi 15 mg-os klinikai dózis mellett észlelt humán expozíció, nem befolyásolta hátrányosan a fejlődés kimenetelét patkányoknál és nyulaknál. Anyai toxicitást előidéző dózisok (napi 250 mg/ttkg) mellett patkányoknál alacsonyabb foetalis életképességet és a visceralis malformációk magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték olyan anyai expozíció mellett, ami a maximális, napi 15 mg-os klinikai dózis melletti expozíció 510-szerese volt.

A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban csökkent postnatalis növekedést és fejlődést figyeltek meg patkányoknál, amikor az ertugliflozint a gesztáció 6. napjától a szoptatás 21. napjáig adták, napi ≥ 100 mg/ttkg-os dózisban (az AUC alapján ez megközelítőleg 239-szer nagyobb mint a maximális, napi 15 mg-os klinikai dózis mellett észlelt humán expozíció). A nemi érés mindkét nemnél később a napi 250 mg/ttkg-os dózis mellett (az AUC alapján ez megközelítőleg 620-szor nagyobb mint a napi 15 mg-os javasolt maximális humán dózis mellett észlelt expozíció).

Amikor az ertugliflozint fiatal patkányoknak, a 21. postnatalis naptól a 90. postnatalis napig adták – ami a humán terhesség második trimesztere késői időszakának és a harmadik trimeszternek megfelelően a vesék fejlődésének periódusa –, a vesék megnövekedett tömegét, a vesemedencék és a renalis tubulusok dilatációját, valamint renalis tubularis mineralizációt észleltek az AUC alapján a maximális, napi 15 mg-os klinikai dózis mellett észlelt expozíció 13-szorosánál. A csontokra gyakorolt hatásokat (rövidebb femur hossz, a trabecularis csontállomány erősödése a femurban), valamint késleltetett pubertást figyeltek meg az AUC alapján a javasolt, napi 15 mg-os maximális humán dózis mellett észlelt expozíció 817-szeresénél. A vesékre és a csontokra gyakorolt hatások az 1 hónapos regenerációs időszak után nem voltak teljesen reverzibilisek.

Metformin

A hím vagy nőstény patkányok termékenységet a napi 600 mg/ttkg dózisban adott metformin nem befolyásolta. Ez a dózis a testfelszín-terület szerint történő összehasonlítás alapján hozzávetőleg a maximális javasolt, napi humán dózis háromszorosa. A legfeljebb napi 600 mg/ttkg dózisban patkányoknak és nyulaknak adott metformin nem befolyásolta károsan a fejlődési végkimenetelt. Ez a testfelszín-terület szerint történő összehasonlítás alapján a maximális javasolt, napi 2000 mg-os humán dózis mellett észlelt expozíció hozzávetőleg 2-szerese patkányoknál, és hozzávetőleg 6-szorosa nyulaknál. A magzati koncentrációk meghatározása azt mutatta, hogy a metformin átjutását a placenta részlegesen megakadályozza.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

povidon K29-32 (E1201)
mikrokristályos cellulóz (E460)
krospovidon (E1202)
nátrium-lauril-szulfát (E487)
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta és Segluromet 7,5 mg/850 mg filmtabletta

hipromellóz (E464)
hidroxipropil-celulóz (E463)
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)
karnaubaviasz (E903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta és Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta

hipromellóz (E464)
hidroxipropil-celulóz (E463)
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
karnaubaviasz (E903)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/PVC/PA/Alu buboréksomagolás.

14, 28, 56, 60, 168, 180 és 196 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, nem perforált buboréksomagolásban.

30 × 1 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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 filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. március 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. november 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 2,5 mg/850 mg-os SEGLUROMET KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmdoboz
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz
56 filmdoboz
60 filmdoboz
168 filmdoboz
180 filmdoboz
196 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBENSŐ DOBOZ 2,5 mg/850 mg-os SEGLUROMET****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

49 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1265/029

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A 2,5 mg/850 mg-os SEGLUROMET BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 2,5 mg/1000 mg-os SEGLUROMET KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
168 filmtabletta
180 filmtabletta
196 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

Gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBENSŐ DOBOZ 2,5 mg/1000 mg-os SEGLUROMET****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

49 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1265/030

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A 2,5 mg/1000 mg-os SEGLUROMET BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 7,5 mg/850 mg-os SEGLUROMET KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmdoboz
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz
56 filmdoboz
60 filmdoboz
168 filmdoboz
180 filmdoboz
196 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBENSŐ DOBOZ 7,5 mg/850 mg-os SEGLUROMET****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmtabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

49 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1265/031

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A 7,5 mg/850 mg-os SEGLUOMET BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluomet 7,5 mg/850 mg tabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 7,5 mg/1000 mg-os SEGLUROMET KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
168 filmtabletta
180 filmtabletta
196 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

Gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBENSŐ DOBOZ 7,5 mg/1000 mg-os SEGLUROMET****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

49 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1265/032

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A 7,5 mg/1000 mg-os SEGLUROMET BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletta
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információ a beteg számára

Segluomet 2,5 mg/850 mg filmdoboz
Segluomet 2,5 mg/1000 mg filmdoboz
Segluomet 7,5 mg/850 mg filmdoboz
Segluomet 7,5 mg/1000 mg filmdoboz
ertugliflozin/metformin-hidroklorid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Segluomet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Segluomet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Segluometet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Segluometet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Segluomet és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Segluomet?

A Segluomet két hatóanyagot, ertugliflozint és metformint tartalmaz. Mindkettő az "orális antidiabetikumok"-nak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket a cukorbetegség kezelésére, szájon át kell szedni.

- Az ertugliflozin a nátrium-glükóz-kotranszporter 2- (SGLT2) gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A metformin a biguanidoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Segluomet?

- A Segluomet felnőtt (18 éves és idősebb), 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél csökkenti a vércukorszintet.
- A gyógyszer 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél segíthet megelőzni a szívelégtelenséget is.
- A Segluomet a külön-külön szedett ertugliflozin és metformin tabletták helyett alkalmazható.
- A Segluomet önmagában vagy bizonyos egyéb, a vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazható.
- A Segluomet szedése alatt is folytatnia kell az Ön számára előírt diétát és testmozgást.

Hogyan hat a Segluomet?

- Az ertugliflozin úgy hat, hogy gátolja a veséiben lévő SGLT2 nevű fehérjét. Ennek hatására a vérben lévő cukor a vizelettel ürül ki.
- A metformin úgy hat, hogy csökkenti a cukor (glükóz) termelését a májban.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő inzulint vagy a termelt inzulin nem fejt ki a hatását olyan jól, ahogyan kellene. Ez magas vércukorszint kialakulásához vezet. Amikor ez bekövetkezik, az súlyos egészségügyi problémákat okozhat, például szívbetegséget, vesebetegséget, vakságot, és keringési rendellenességeket.

2. Tudnivalók a Segluromet szedése előtt

Ne szedje a Seglurometet

- ha allergiás az ertugliflozinra vagy a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha súlyos vesekárosodása van vagy dialízisre szorul;
- ha nem megfelelően beállított cukorbetegsége (diabétesz) van, amely például súlyosan magas vércukorszinttel (hiperglikémiával), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors testsúlyvesztéssel, tejsavas acidózissal (lásd „A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata” című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis egy olyan állapot, amelyben a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet;
- ha súlyos fertőzésben szenved vagy kizáradt;
- ha nemrégiben szívinfarktusa vagy komoly keringési problémája (pl. sokk) volt vagy légzési nehézség lépett fel Önnél;
- ha májproblémái vannak;
- ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt, akár napi rendszerességgel, akár alkalmanként (lásd „A Segluromet egyidejű alkalmazása alkohollal” részt).

Ne szedje a Seglurometet, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a Segluromet szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata

A Segluromet egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, úgynevezett tejsavas acidózist (laktátacidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kialakulásának kockázata szintén fokozódik nem beállított cukorbetegség (diabétesz), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

További tennivalóként azonnal forduljon kezelőorvosához, ha:

- ismert, hogy Ön egy genetikailag öröklődő, mitokondriumokat (a sejtekben lévő energiatermelő alkotóelemek) érintő betegségben szenved, ilyen például a MELAS szindróma (mitokondriális agyvelőbántalom [mitokondriális enkefalopátia], izomkárosodás [miopátia], tejsavas acidózis és sztrókszerű események) vagy az anyai ágon öröklődő cukorbetegség és sükettség (angol rövidítése: MIDD).
- a metformin-kezelés megkezdése után az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: görcsroham, gondolkodást igénylő (kognitív) képességek romlása, mozgások vagy mozdulatok kivitelezésével kapcsolatos nehézségek, idegkárosodást jelző tünetek (például fájdalom vagy zsibbadás), migrén, sükettség.

Rövid ideig hagyja abba a Segluromet szedését, ha olyan betegsége van, amely jelentős testfolyadékhiánnyal (dehidratációval) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy magas környezeti hőmérséklet, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Segluromet szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a tejsavas acidózis (laktacidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A tejsavas acidózis (laktacidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A tejsavas acidózis (laktacidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt és miközben a Seglurometet szedi, ha:

- Önnek vesebetegsége van. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el, hogy ellenőrizze az Ön veseműködését.
- Önnek húgyúti fertőzése van vagy volt korábban.
- Önnek gombás fertőzése van vagy korábban volt a hüvelyében vagy a hímveszőjén.
- Önnek 1-es típusú cukorbetegsége van. A Segluromet nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére, mivel ezeknél a betegeknél megnövelheti a diabéteszes ketoacidózis kockázatát.
- Ön más, cukorbetegségekre ható gyógyszereket szed. Bizonyos gyógyszerek hatására nagyobb valószínűséggel alakul ki Önnél alacsony vércukorszint.
- Önnél fennállt a kiszáradás kockázata (például, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizelettermelést [vízhajtók], csökkentik a vérnyomást, illetve ha Ön 65 évesnél idősebb). Kérdezze meg, hogy milyen módszerekkel lehet megelőzni a kiszáradást.
- Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságérzetet, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álomosságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémes ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizeletének vagy a verejtékének a szaga, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, mely egy olyan probléma, ami a cukorbetegség esetén, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése, vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.

Fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait, és az egészségügyi szakemberektől kapott valamennyi lábápolásra vonatkozó tanácsot betartsa.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szerveken vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nekrotizáló faszciitisze vagy Fournier-gangrénája neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangrénára azonnali kezelést igényel.

Amikor ezt a gyógyszert inzulinnal vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) jelentkezhet, emiatt kezelőorvosa csökkentheti az inzulin vagy az egyéb gyógyszerei adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön nagyobb műtét előtt áll, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Segluromet szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Segluromet szedését.

A Segluromet-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség időseknél és/vagy romló veseműködésű betegeknél.

Vizelet glükóz

A Segluromet hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukor (glükóz) vizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem szedhetik ezt a gyógyszert. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos-e, amikor azt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és a Segluromet

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Előfordulhat, hogy gyakoribb vércukorszint-ellenőrzésre és veseműködés-ellenőrzésre lesz szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Segluromet adagját. Különösen fontos, hogy megemlítsse az alábbiakat:

- ha Ön olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizelettermelést (vízhajtók).
- ha Ön olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a cukor szintjét a vérben, mint például az inzulin vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerek.
- ha Ön fájdalomcsillapító- és gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib).
- ha Ön bizonyos vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).
- Ha Ön kortikoszteroidokat szed (melyeket különböző állapotok, például súlyos bőrgyulladások vagy asztma kezelésére alkalmaznak).
- Ha Ön béta-2-agonista gyógyszert szed, például szalbutamolt vagy terbutalint (melyeket asztma kezelésére alkalmaznak).
- Ha Ön olyan gyógyszereket szed, amelyek megváltoztathatják a metformin mennyiségét a vérben (verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib vagy olaparib), főként, ha Önnek vesekárosodása van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával.

Ha Önnél kontrasztanyagot röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Segluromet szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Segluromet szedését.

A Segluromet egyidejű alkalmazása alkohollal

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Segluromet szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a tejsavas acidózis (laktacidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismert, hogy a Segluromet károsíthatja-e a még meg nem született gyermekét. Ha Ön terhes, beszélje meg kezelőorvosával, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint-beállítás legjobb módja. Ne alkalmazza a Seglurometet, ha terhes.

Nem ismert, hogy a Segluromet átjut-e az anyatejbe. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mi a legjobb módja gyermeke táplálásának, ha Ön ezt a gyógyszert szedi. Ne alkalmazza a Seglurometet, ha Ön szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gyógyszer inzulinnal vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerekkel történő együttes szedése azonban túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a remegés, a verejtékezés, a látásban bekövetkező változás, és befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a Segluromet szedése alatt szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Segluromet nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Seglurometet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

- A Segluromet ajánlott adagja naponta kétszer egy tablettá.
- Az Ön által szedett Segluromet adagja az Ön állapotától, és a vércukorszintjének szabályozásához szükséges ertugliflozin és metformin mennyiségétől függ.
- Kezelőorvosa a megfelelő adagot fogja felírni Önnek. Ne változtasson az adagján, csak akkor, ha kezelőorvosa azt írja elő Önnek.

A gyógyszer szedése

- Nyelje le a tablettát. Ha nyelészavara van, a tablettát kettétörheti vagy összetörheti.
- Minden nap kétszer vegyen be egy tablettát. Próbálja meg ugyanabban az időben bevenni. Ez segít majd, hogy ne felejtse el bevenni a tablettákat.
- Legjobb, ha a tablettáját étkezés közben veszi be. Ez csökkenti a gyomorproblémák kialakulásának esélyét.
- A Segluromet szedése alatt is folytatnia kell az Ön számára előírt diétát és testmozgást.

Ha az előírtnál több Seglurometet vett be

Ha túl sok Seglurometet vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy gyógyszerésszel!

Ha elfelejtette bevenni a Seglurometet

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, a teendője attól függ, hogy mennyi idő van hátra a következő adag bevételéig.

- Ha 12 óra, vagy annál több van hátra a következő adag bevételéig, vegye be a Segluromet adagját amint eszébe jut. Ezt követően a szokott időben vegye be a következő adagot.
- Ha kevesebb mint 12 óra van hátra a következő adag bevételéig, hagyja ki az elfelejtett adagot. Ezt követően a szokott időben vegye be a következő adagot.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot egyszerre) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Segluromet szedését

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélné. Az Ön vércukorszintje megemelkedhet, ha abbahagyja a gyógyszer szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen be a legközelebbi kórházba, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Laktátacidózis (nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

A Segluromet egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, úgynevezett tejsavas acidózist (laktátacidózist) okozhat (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Segluromet szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, mivel a laktátacidózis kómához vezethet.

Diabéteszes ketoacidózis (ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Ezek a diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje;
- gyors fogyás;
- hányinger vagy hányás;
- hasi fájdalom;
- fokozott szomjúságérzet;
- gyors és mély légzés;
- zavartság;
- szokatlan álmoság vagy fáradtság;
- édeskés szagúvá változott lehelet, édes vagy fém íz a szájában, a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.

Ez a vércukorszintjétől függetlenül is kialakulhat. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a Segluromet-kezelést.

A gát nekrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangréna (a gyakoriság nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése (a tüneteket lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben).

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen be a legközelebbi kórházba.

Mielőbb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatásokat észleli:

Húgyúti fertőzés (nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet)

A húgyúti fertőzés jelei:

- égő, csípő érzés vizeléskor;
- zavarosnak tűnő vizelet;
- fájdalom a medence vagy a hát közepe tájékán (amikor a vesék is érintettek).

Bár nem gyakran fordul elő, ha belázasodik vagy vért lát a vizeletében, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Kiszáradás (túl sok víz elvesztése a szervezetből; gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet).

A kiszáradás tünetei közé tartozik:

- szájszárazság
- szédülés, kábultság vagy gyengeség, különösen felálláskor;
- ájulás.

Nagyobb valószínűséggel szárad ki a szervezete, ha:

- vesebetegsége van;
- a vizelet termelődését fokozó gyógyszereket (vízhajtókat) vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed;
- 65 éves vagy idősebb.

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia; gyakori)

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha az alábbi jelek és tünetek bármelyike jelentkezik Önnél. Az orvos csökkentheti az inzulin vagy az egyéb, cukorbetegség kezelésére szedett gyógyszerek adagját.

Az alacsony vércukorszint okozta jelek és tünetek közé tartozhat:

- fejfájás;
- álmoság;
- ingerlékenység;
- éhségérzet;
- szédülés;
- zavartság;
- verejtékezés;
- idegesség, nyugtalanság érzés;
- gyengeség;
- gyors szívverés.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori

- gomba okozta hüvelyi fertőzés (folyás);
- hányinger;
- hányás;
- hasmenés;
- gyomorfájdalom;
- étvágycsökkenés.

Gyakori

- hímvesző gombás fertőzése;
- a vizeletürítés megváltozása, beleértve a gyakoribb, sürgető vizelési ingert, a nagyobb mennyiségű vizeletet vagy az éjszakai vizeletürítést;
- szomjúságérzet;
- hüvelyviszketés;
- megváltozott ízérzékelés;
- a vérvizsgálatok a karbamidszint eltéréseit mutathatják ki az Ön vérében;
- a vérvizsgálatok az összkoleszterin és a „rossz” koleszterin (úgynevezett kis sűrűségű (low-density) lipoprotein (LDL) koleszterin – a vérben lévő vérsír egyik fajtája) mennyiségének eltéréseit mutathatják;
- a vérvizsgálatok a vérben lévő vörösvértestek mennyiségi eltéréseit mutathatják (hemoglobin érték eltérés)
- csökkent vagy alacsony B₁₂-vitamin-szint a vérben (a tünetek közé tartozhat a nagyfokú fáradtság (kimerültség), a nyelv fájdalom és a bevörösödött nyelv (glosszitisz), a zsibbadásérzés (parestézia), vagy a sápadt vagy sárgás bőr). Kezelőorvosa elrendelhet néhány vizsgálatot annak érdekében, hogy kiderítse a tünetek okát, mivel ezek némelyikét cukorbetegség, vagy más, független egészségügyi probléma is okozhatja.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vérvizsgálatok vesefunkciós eltéréseket mutathatnak (például „kreatininszint”).

Nagyon ritka

- májfunkciós eltérések a laboratóriumi tesztekben;
- hepatitisz (májgyulladás);
- csalánkiütés;
- a bőr kivörösödése;
- viszketés.

Nem ismert gyakoriság

- bőrkiütések.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Seglurometet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a jelekből ítélve már kibontották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Segluromet

- A készítmény hatóanyagai az ertugliflozin és a metformin.
 - Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta 2,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
 - Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta 2,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
 - Segluromet 7,5 mg/850 mg filmtabletta 7,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
 - Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta 7,5 mg ertugliflozinnek megfelelő ertugliflozin L-piroglutaminsavat és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: povidon (K29-32) (E1201), mikrokristályos cellulóz (E460), kroszpovidon (E1202), nátrium-lauril-szulfát (E487), magnézium-sztearát (E470b)

- Filmbevonat: Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletta és Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletta: hipromellóz (E464), hidroxipropil-cellulóz (E463), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), karnaubaviasz (E903). Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletta és Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletta: hipromellóz (E464), hidroxipropil-cellulóz (E463), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), karnaubaviasz (E903).

Milyen a Segluromet külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Segluromet 2,5 mg/850 mg filmtabletta (tabletta), bézs, 18 × 10 mm, ovális, egyik oldalán „2.5/850” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.
- A Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta), rózsaszín, 19,1 × 10,6 mm, ovális, egyik oldalán „2.5/1000” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.
- A Segluromet 7,5 mg/850 mg filmtabletta (tabletta), sötétbarna, 18 × 10 mm, ovális, egyik oldalán „7.5/850” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.
- A Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta), piros, 19,1 × 10,6 mm, ovális, egyik oldalán „7.5/1000” mélynyomású jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.

A Segluromet Alu/PVC/PA/Alu buboréksomagolásban kapható. Kiszerezések: 14, 28, 56, 60, 168, 180, és 196 filmtablettát tartalmazó, nem perforált buboréksomagolás, valamint 30 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.