

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Segluromet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Segluromet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metforminhydróklóríð.

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metforminhydróklóríð.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metforminhydróklóríð.

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metforminhydróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbrún, 18 x 10 mm, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „2.5/850“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, 19,1 x 10,6 mm, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „2.5/1000“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkbrún, 18 x 10 mm, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „7.5/850“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Rauð, 19,1 x 10,6 mm, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „7.5/1000“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Segluromet er ætlað fullorðnum til meðferðar á sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og hreyfingu:

- hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með þeim hámarksskammti sem þeir þola af metformini einu sér
- ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við sykursýki hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformini og þessum lyfjum
- hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með ertugliflozini og metformini í sitt hvorri töflunni.

Varðandi rannsóknarniðurstöður með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórnun, hjarta- og æðasjúkdóma og rannsóknarþýðið, sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR] > 90 ml/mín.)

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á dag. Skammtar skulu vera einstaklingsbundnir á grundvelli núverandi meðferðaráætlunar sjúklingsins, verkun og þolanleika við notkun ráðlagðra sólarhringsskammta af ertugliflozini 5 mg eða 15 mg, en ekki fara yfir hámarks ráðlagðan sólarhringsskammt af metformini.

Hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál þarf að leiðrétta það ástand áður en ráðlagt er að hefja meðferð með Segluromet (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun með hámarksskammti af metformini (annaðhvort einu sér eða ásamt öðrum lyfjum til meðferðar á sykursýki)

Ráðlagður upphafsskammtur af Segluromet á að vera ertugliflozin 2,5 mg tvisvar á dag (5 mg sólarhringsskammtur) og sá skammtur af metformini sem er svipaður þeim skammti sem þegar er verið að taka. Hjá sjúklingum sem þola heildarskammt ertugliflozins 5 mg á sólarhring má auka heildarskammt ertugliflozins í 15 mg á sólarhring ef þörf er á viðbótarstjórnun á blóðsykri.

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr sitt hvorri töflunni af ertugliflozini og metformini

Sjúklingar, sem eru að skipta úr sitt hvorri töflunni af ertugliflozini (5 mg eða 15 mg heildar sólarhringsskammtur) og metformini í Segluromet, eiga að fá sama sólarhringsskammtinn af ertugliflozini og metformini og þegar er verið að taka eða þann meðferðarskammt sem næstur er viðeigandi skammti af metformini.

Þegar Segluromet er notað samhliða insúlíni eða seytingarörva insúlíns getur verið að lækka þurfi skammta insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Gleymdur skammtur

Ef skammtur gleymist skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir honum. Sjúklingar skulu ekki taka tvo skammta af Segluromet á sama tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Meta skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformin er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftar, t.d. á 3-6 mánaða fresti (sjá kafla 4.4).

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með þessu lyfi hjá sjúklingum með GFR minni en 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Þar sem verkun ertuglifozins við stjórnun blóðsykurs er skert hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi og líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi skal íhuga að bæta við annarri blóðsykurslækkandi meðferð, ef þörf er á frekari stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformini í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformini hjá sjúklingum með GFR < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Segluomet er fáanlegur skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs með föstum skömmtum.

<u>GFR ml/mín</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3.000 mg. Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Hámarksskammtur á dag er 15 mg. Hefjið meðferð með 5 mg. Aukið skammt í 15 mg eftir þörfum til að ná stjórn á blóðsykri.
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksskammtur á dag er 15 mg. Hefjið meðferð með 5 mg. Aukið skammt í 15 mg eftir þörfum til að ná stjórn á blóðsykri.
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Ekki er ráðlagt að hefja meðferð.
< 30	Ekki má nota metformin.	Notkun ekki ráðlögð.

Skert lifrarstarfsemi

Segluomet má ekki nota hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldraðir

Líklegra er að aldraðir sjúklingar hafi skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að óeðlileg nýrnastarfsemi getur komið fram eftir að meðferð með ertugliflozini er hafin, og þekkt er að metformin er að verulegum hluta skilið út um nýrun skal nota Segluomet með varúð hjá öldruðum. Reglubundið mat á nýrnastarfsemi er nauðsynlegt til að hjálpa til við að fyrirbyggja mjólkursýrublóðsýringu tengda metformini, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Taka þarf tillit til nýrnastarfsemi og hættu á skertu blóðrúmmáli (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Segluromet hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Segluromet skal taka inn tvisvar á dag með máltíð til að draga úr aukaverkunum í meltingarfærum af völdum metformins. Ef kyngingarörðugleikar eru til staðar má brjóta eða mylja töfluna því um er að ræða lyfjaform án forðaverkunar (immediate-release).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki);
- fordá (pre coma) af völdum sykursýki;
- alvarlega nýrnabilun (GFR minni en 30 ml/mín.), lokastig nýrnasjúkdóms, eða sjúklingar í skilun (sjá kafla 4.4);
- bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem:
 - vessaþurrð,
 - alvarleg sýking,
 - lost;
- bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskort í vefjum, svo sem:
 - hjarta- eða öndunar færabilun,
 - nýlegt hjartadrep,
 - lost;
- skert lifrarstarfsemi;
- bráð áfengiseitrun, áfengissýki.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Segluromet skal ekki nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Það getur aukið hættuna á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá þessum sjúklingum.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi, hjarta- og öndunar færasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformin upp og eykur hættu á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarleg uppköst, niðurgang, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformini og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformin þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, lifrabílnun, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketósa, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskort í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættu á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti, þröttleysi og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur er um þessi einkenni ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformin og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað

sýrustig blóðs ($< 7,35$), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

Gjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metforminuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Segluomet og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Verkun ertugliflozins við stjórnun blóðsykurs er háð nýrnastarfsemi og verkun á blóðsykur er minni hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi og líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ekki skal hefja meðferð með Segluomet hjá sjúklingum sem eru með GFR minni en 45 ml/mín. Hætta skal meðferð með Segluomet hjá sjúklingum sem eru stöðugt með GFR minni en 45 ml/mín.

Meta skal GFR áður en meðferð er hafin og reglubundið eftir það (sjá kafla 4.2). Tíðara eftirlit með nýrnastarfsemi er ráðlagt hjá sjúklingum með GFR minni en 60 ml/mín. Ekki má nota metformin handa sjúklingum með GFR < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi, (sjá kafla 4.3).

Skurðaðgerðir

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á meðferð með Segluomet. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir skurðaðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný um munn og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Lágþrýstingur/skert blóðrúmmál

Ertugliflozin veldur aukinni þvagmyndun vegna osmósu (osmotic diuresis) sem getur leitt til minnkaðs blóðrúmmáls. Þess vegna geta einkenni lágþrýstings komið fram eftir að meðferð með Segluomet er hafin (sjá kafla 4.8), sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR er minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun er minni en 60 ml/mín.), hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), sjúklingum á þvagræsilyfjum eða sjúklingum á blóðþrýstinglækkandi meðferð með sögu um lágþrýsting. Áður en meðferð með Segluomet er hafin skal meta blóðrúmmál og leiðrétt ef þess þarf. Fylgjast skal með einkennum eftir að meðferð er hafin.

Vegna verkunarháttar örvar ertugliflozin þvagmyndun, eykur kreatínín í sermi og minnkar eGFR. Aukning á kreatíníni í sermi og minnkun eGFR var meiri hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).

Ef um er að ræða sjúkdóma sem geta leitt til vökvataps (t.d. sjúkdóma í meltingarvegi) er ráðlagt að hafa náíð eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. læknisskoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknastofupróf þ.m.t. blóðkornaskil) og blóðsöltum hjá sjúklingum sem fá ertugliflozin. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð þar til búið er að leiðrétt vökvatap.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, þ.á m. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með SGLT2-hemlum (sodium glucose co-transporter-2), þ.m.t. ertugliflozini. Í nokkrum tilvikum hefur birtingarmynd ástandsins verið ódæmigerð með aðeins miðlungsmikilli hækkun

blóðsykursgilda, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort líklegra sé að ketónblóðsýring komi fram við hærri skammta ertugliflozins.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef fram koma ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkur, óhóflegur þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óeðlileg þreyta eða syfja. Ef þessi einkenni koma fram skal meta tafarlaust hvort sjúklingar séu með ketónblóðsýringu, óháð blóðsykursgildum.

Hætta skal tafarlaust meðferð með Segluromet hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með Segluromet aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Segluromet er hafin þarf að hafa í huga þætti í sjúkrasögu sjúklingsins sem gætu gert hann líklegri til að fá ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar fæðuneyslu og mikillar vessaburrðar, sjúklingar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir hjá og sjúklingar með aukna þörf fyrir insúlín vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar á áfengi. Gæta skal varúðar við notkun SGLT2-hemla hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á meðan þeir voru á meðferð með SGLT2-hemli, nema annar skýr orsakabáttur hafi verið greindur og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Segluromet hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota Segluromet við meðferð sjúklunga með sykursýki af tegund 1. Takmörkuð gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að ketónblóðsýring af völdum sykursýki sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 eru meðhöndlaðir með SGLT2-hemlum.

Aflimun neðri útlíma

Í langtímarannsókn á áhrifum á hjarta og æðar, VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), sem gerð var hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar, var tilkynnt um aflimun neðri útlíma (oftast táar) sem ekki var af völdum áverka hjá 2% (0,57 einstaklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár) fyrir ertugliflozin 5 mg, 2,1% (0,60 einstaklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár) fyrir ertugliflozin 15 mg og 1,6% (0,47 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár) fyrir lyfleysuhópa. Tíðni aflimunar neðri útlíma var 0,75 tilvik á hver 100 sjúklingaár fyrir ertugliflozin 5 mg og 0,96 tilvik á hver 100 sjúklingaár fyrir ertugliflozin 15 mg, samanborið við 0,74 tilvik á hver 100 sjúklingaár fyrir lyfleysu. Í klínískum langtímarannsóknum á sykursýki af tegund 2 með SGLT2-hemlum hefur sést fjölgun tilfella aflimunar neðri útlíma (oftast táar). Ekki er vitað hvort þessi verkun er tengd öllum lyfjaflokknum. Mikilvægt er að ráðleggja sjúklingum með sykursýki varðandi reglulega fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Blóðsykursfall við samhliðanotkun insúlíns og seytingarörva insúlíns

Ertugliflozin gæti aukið hættu á blóðsykursfalli þegar það er notað samhliða insúlíni og/eða seytingarörva insúlíns, sem þekkt er að geta valdið blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8). Þess vegna gæti þurft að minnka skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli við notkun ásamt Segluromet (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sveppasýking í kynfærum

Ertugliflozin eykur hættu á sveppasýkingum í kynfærum. Í rannsóknum með SGLT2-hemlum voru sjúklingar með sögu um sveppasýkingar í kynfærum og karlar sem ekki höfðu verið umskornir líklegri til að fá sveppasýkingar í kynfærum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum og veita viðeigandi meðferð.

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingum (sjá kafla 4.8). Íhuga skal tímabundið hlé á ertugliflozini við meðferð á nýra- og skjóðubólgu eða þvagsýklasótt.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla. Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Segluromet og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Aldraðir

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á skerðingu blóðrúmmáls og skertri nýrnastarfsemi. Sjúklingar 65 ára og eldri sem fengu meðferð með ertugliflozini voru með hærri tíðni aukaverkana tengdum skerðingu blóðrúmmáls samanborið við yngri sjúklinga. Hættan á mjólkursýrublóðsýringu tengdri metformíni eykst með hækkandi aldri sjúklings því að aldraðir sjúklingar eru líklegri til að vera með skerta lifrar-, nýrna- og hjartastarfsemi en yngri sjúklingar. Í VERTIS CV, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta og æðar, var öryggi og verkun svipað hjá sjúklingum 65 ára og eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára (sjá kafla 4.2 og 4.8). Meta skal nýrnastarfsemi oftast hjá öldruðum sjúklingum.

Hjartabilun

Engin reynsla er úr klínískum rannsóknum á ertugliflozini í NYHA (New York Heart Association) flokki IV.

Þvagrannsóknir

Vegna verkunarháttar ertugliflozins mun glúkósi mælast í þvagi sjúklinga sem nota Segluromet. Nota skal annarskonar aðferðir til að fylgjast með blóðsykursstjórnun.

Truflun á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)

Eftirlit með blóðsykursstjórnun með mælingu á 1,5-AG mælingu er ekki ráðlagt vegna þess að mæling á 1,5-AG er óáreiðanlegur mælikvarði á blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum sem nota SGLT2-hemla. Nota skal annarskonar aðferðir til að fylgjast með blóðsykursstjórnun.

B12-vítamínskortur

Metformín getur minnkað þéttni B12-vítamíns í sermi. Hættan á lágri þéttni B12-vítamíns í sermi eykst með auknum skömmtum af metformíni, meðferðarlengd og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti

sem vitað er að valda skorti á B12-vítamíni. Ef grunur er um skort á B12-vítamíni (svo sem blóðleysi eða taugakvilli) á að mæla B12-vítamín í sermi. Nauðsynlegt getur verið að mæla B12-vítamín reglulega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir skort á B12-vítamíni. Halda á meðferð með metformíni áfram meðan hún þolist og frábendingar eru ekki fyrir hendi og veita viðeigandi uppþótarmeðferð við skorti á B12-vítamíni samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa ekki verið gerðar með Segluromet, hinsvegar hafa slíkar rannsóknir verið gerðar með ertugliflozini og metformíni, stöku virku efnunum í Segluromet.

Ertugliflozin

Milliverkanir á lyfhrif

Dvagræsilyf

Ertugliflozin getur aukið þvagræsandi áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættuna á vessapurð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

Insúlín og seytingarörvar insúlíns, svo sem sulfonýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Ertugliflozin getur aukið hættu á blóðsykursfalli við samhliðanotkun insúlíns eða seytingarörva insúlíns. Þess vegna gæti þurft minni skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli við notkun ásamt Segluromet (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Milliverkanir á lyfjahvörf

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf ertugliflozins

Aðalúthreinsunarleið ertugliflozins er með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B7.

Milliverkanarannsóknir sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum, með stökum skammti, benda til þess að lyfjahvörf ertugliflozins verði ekki fyrir áhrifum af sitagliptíni, metformíni, glimepirídi eða simvastatíni.

Gjöf endurtekinna skammta af rifampícíni (uridine 5'-difosfo-glucuronosyltransferasi [UGT]- og cytokrom P450 [CYP]-virkir) minnkaði flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferli (AUC) fyrir ertugliflozin um 39% og hámarksþéttu í plasma (C_{max}) um 15%. Þessi minnkun á útsetningu er ekki talin vera klínískt mikilvæg og því eru breytingar á skömmtum ekki ráðlagðar. Ekki er búist við klínískt mikilvægum áhrifum með öðrum virkjum (t.d. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á áhrifum UGT-hemla á lyfjahvörf ertugliflozins, en hugsanleg aukning á útsetningu fyrir ertugliflozini vegna hömlunar UGT er ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Áhrif ertugliflozins á lyfjahvörf annarra lyfja

Milliverkanarannsóknir sem gerðar voru á heilbrigðum einstaklingum benda til þess að ertugliflozin hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf sitagliptíns, metformíns og glimepiríds.

Samhliða gjöf simvastatíns með ertugliflozini leiddi til aukningar á AUC fyrir simvastatín um 24% og hámarksþéttu (C_{max}) um 19% og aukningar á AUC fyrir simvastatínsýru um 30% og hámarksþéttu (C_{max}) um 16%. Verkonarháttur þessarar lítilsháttar aukningar á simvastatíni og simvastatínsýru er ekki þekktur og er ekki fyrir tilstilli hömlunar pólýpeptíða sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir

(organic anion transporting polypeptide; OATP) af völdum ertugliflozins. Þessar aukningar eru ekki taldar klínískt mikilvægar.

Metformin

Samhliða notkun er ekki ráðlögð.

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarástærsemi er að ræða.

Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Segluromet og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnarástærsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnarástærsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angiotensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnarástærsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformini er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformins.

Lífrænar katjónaferjur (OCT)

Metformin er hvarfefni fyrir bæði OCT1 og OCT2 ferjurnar.

Gjöf metformins samhliða

- OCT1-hemlum (t.d. verapamili) getur dregið úr verkun metformins.
- OCT1-virkjum (t.d. rifampicini) getur aukið frásog metformins frá meltingarvegi og verkun metformins.
- OCT2-hemlum (t.d. cimetidini, dolutegraviri, ranolazini, trimetoprimi, vandetanibi, isavuconazoli) getur dregið úr brotthvarfi metformins um nýru og þannig aukið þéttni metformins í plasma.
- bæði OCT1- og OCT2-hemlum (t.d. crizotinibi, olaparibi) getur breytt verkun metformins og brotthvarfi þess um nýru.

Því er ráðlagt að gæta varúðar einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnarástærsemi þegar þessi lyf eru gefin samhliða metformini, vegna þess að þéttni metformins í plasma getur aukist. Ef nauðsyn krefur má íhuga að breyta skömmtum metformins vegna þess að OCT-hemlar/-virkjar geta breytt verkun metformins.

Sykursterar (altæk og staðbundin gjöf), beta 2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og hafa tíðara eftirlit með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef nauðsyn krefur á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Segluromet á meðgöngu.

Takmarkað magn gagna bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformini á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir með metformini benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ertugliflozins á meðgöngu. Byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknnum getur ertugliflozin haft áhrif á myndun nýrna og þroska (sjá kafla 5.3). Því skal ekki nota Segluromet á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Engin gögn liggja fyrir um útskilnað ertugliflozins í brjóstamjólki, áhrif á ungbarn sem er á brjósti eða áhrif á mjólkurmyndun. Metformin er til staðar í brjóstamjólki. Ertugliflozin og metformin eru til staðar í mjólki hjá mjólkandi rottum. Ertugliflozin hefur áhrif á afkvæmi mjólkandi rotta.

Lyfjafræðilega-miðluð áhrif sáust hjá stálpuðum rottuungum sem fengu ertugliflozin (sjá kafla 5.3). Vegna þess að þroski nýrna hjá mönnum verður í legi, og á fyrstu 2 æviárunum þegar útsetning vegna brjóstagjafar getur orðið, er ekki hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn/nýbura sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Segluromet.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Segluromet á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir hafa ekki bent til áhrifa ertugliflozins eða metformins hvað varðar frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Segluromet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar Segluromet er notað samhliða insúlíni eða seytingarörva insúlíns og að aukin hætta er á aukaverkunum tengdum skerðingu blóðrúmmáls eins og sundli við réttstöðu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ertugliflozin og metformin

Öryggi samhliðagjafar ertugliflozins og metformins hefur verið metið hjá 1.083 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð í 26 vikur í safni tveggja samanburðarrannsókna með lyfleysu: sem ertugliflozin viðbótarmeðferð við metformin og sem ertugliflozin viðbótarmeðferð við sitagliptin og metformin (sjá kafla 5.1). Tíðni og tegund aukaverkana í þessum tveimur rannsóknum var svipuð og aukaverkanirnar sem sáust í einlyfjameðferðum með ertugliflozini eða metformini hvoru fyrir sig eins og lýst er í töflu 1 hér á eftir.

Ertugliflozin

Öryggi og þolanleiki ertugliflozins var metið í 7 samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða virku lyfi hjá alls 3.409 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg. Að auki var öryggi og þolanleiki ertugliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar metið í VERTIS CV (sjá kafla 5.1) hjá alls 5.493 sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg og var meðaltímalengd útsetningar 2,9 ár.

Safn samanburðarrannsókna með lyfleysu

Aðalöryggismatið var gert á safni þriggja 26-vikna samanburðarrannsókna með lyfleysu. Ertugliflozin var notað sem einlyfjameðferð í einni rannsókn og viðbótarmeðferð í tveimur rannsóknum (sjá kafla 5.1). Þessi gögn endurspeglar útsetningu 1.029 sjúklinga fyrir ertugliflozini með meðallengd útsetningar u.þ.b. 25 vikur. Sjúklingar fengu ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eða lyfleysu (N=515) einu sinni á dag.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í öllum klínísku rannsóknunum voru þvagfærasýking, sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna. Alvarleg ketónblóðsýring af völdum sykursýki kom mjög sjaldan fyrir (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki, innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir alvarleika. Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða virku lyfi og eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Tíðni	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Þvagfærasýkingar ^{†,1} Sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna ^{*,†,1}
Algengar	Húfubólga og aðrar sveppasýkingar í kynfærum karla ^{*,†,1}
Tíðni ekki þekkt	Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) [*]
Efnaskipti og næring	
Algengar	Blóðsykursfall ^{*,†,1} , lækkuð gildi B ₁₂ vítamíns/B ₁₂ -vítamínskortur ^{*,2}
Mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^{*,†,1}
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring ^{*,2}
Taugakerfi	
Algengar	Breytingar á bragðskyni ²
Æðar	
Algengar	Skert blóðrúmmál ^{*,†,1}
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Einkenni frá meltingarvegi ^{§,2}
Lifur	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga ² , óeðlileg próf á lifrarstarfsemi ²
Húð og undirhúð	
Koma örsjaldan fyrir	Roðapöt ² , kláði ² , ofsakláði ²
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Aukin þvaglát ^{†,1}
Sjaldgæfar	Þvaglátstregða ¹ , hækkun kreatínins í blóði/minnkaður gaukulsínarhraði ^{†,1}
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Kláði í sköpum og leggöngum ¹
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þorsti ^{#,1}
Rannsóknaniðurstöður	

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Tíðni	
Algengar	Aukning á blóðfitum í sermi ^{p,1} , aukið hemóglóbín ^{b,1} , aukið þvagefni í blóði ^{a,1}

¹ Aukaverkanir vegna ertugliflozins.

² Aukaverkanir vegna metformíns.

* Sjá kafla 4.4.

† Sjá frekari upplýsingar í undirköflum hér á eftir.

§ Einkenni frá meltingarvegi eins og ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir og lystarleysi koma oftast fyrir við upphaf meðferðar og hverfa í flestum tilvikum af sjálfu sér.

¶ Felur í sér: óeðlilega tíð þvaglát, bráð þvaglát, ofsamigu, aukna framleiðslu þvags og næturmigu.

Felur í sér: þorsta og ofþorsta.

^p Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi í prósentum, fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg samanborið við lyfleysu, tilgreint í sömu röð, voru á LDL-kólesteróli (low-density lipoprotein (LDL)) 5,8% og 8,4% samanborið við 3,2%; fyrir heildarkólesteról 2,8% og 5,7% samanborið við 1,1%; en fyrir HDL-kólesteról (high-density lipoprotein (HDL)) 6,2% og 7,6% samanborið við 1,9%.

Miðgildisprósentubreytingar frá upphafsgildi fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg samanborið við lyfleysu, tilgreint í sömu röð, voru á þríglýseríðum -3,9% og -1,7% samanborið við 4,5%.

^b Hlutfall þeirra sem voru með minnst 1 aukningu á hemóglóbíni > 2,0 g/dl var hærra í ertugliflozin 5 mg og 15 mg hópnum (4,7% og 4,1%) samanborið við lyfleysuhópinn (0,6%).

^a Hlutfall þeirra sem voru með einhver gildi fyrir þvagefni í blóði (blood urea nitrogen (BUN)) ≥ 50% aukningu og gildi >ULN, var tölulega hærra í ertugliflozin 5 mg hópnum og hærra 15 mg hópnum (7,9% og 9,8%) samanborið við lyfleysuhópinn (5,1%).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ertugliflozin

Skert blóðrúmmál

Ertugliflozin veldur aukinni þvagmyndun (osmotic diuresis) sem getur leitt til minnkaðs blóðrúmmáls og aukaverkana tengdu skertu blóðrúmmáli. Í safni samanburðarrannsókna með lyfleysu var tíðni aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (vessaþurrð, sundl við réttstöðu, væg vönkun, yfirlið, lágþrýstingur og réttstöðuþrýstingsfall) lág (<2%) og var ekki áberandi frábrugðin á milli hópanna sem fengu ertugliflozin og lyfleysu. Í greiningum á undirhópum í stærra safni III. stigs rannsókna voru einstaklingar með eGFR <60 ml/mín./1,73 m², einstaklingar ≥65 ára og einstaklingar á þvagræsilyfjum, með hærri tíðni skerts blóðrúmmáls í hópnum sem fengu ertugliflozin borið saman við samanburðarhópinn (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hjá einstaklingum með eGFR <60 ml/mín./1,73 m² var tíðnin 5,1% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 2,6% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 0,5% hjá samanburðarhópnum. Hjá einstaklingum með eGFR 45 til <60 ml/mín./1,73 m² var tíðnin 6,4% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 3,7% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 0% hjá samanburðarhópnum.

Blóðsykursfall

Í safni samanburðarrannsókna með lyfleysu var tíðni staðfests blóðsykursfalls aukin fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg (5% og 4,5%) samanborið við lyfleysu (2,9%). Hjá þessu þýði var tíðni alvarlegs blóðsykursfalls 0,4% í hverjum hópi. Þegar ertugliflozin var notað sem einlyfjameðferð var tíðni blóðsykursfalls hjá hópnum sem fengu ertugliflozin 2,6% í báðum hópum og 0,7% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Þegar lyfið var notað til viðbótar við metformín var tíðni blóðsykursfalls 7,2% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 7,8% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 4,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Þegar ertugliflozini var bætt við metformín og borið saman við sulfonýlúrealyf var tíðni blóðsykursfalls hærri fyrir sulfonýlúrealyfið (27%) borið saman við ertugliflozin (5,6% fyrir ertugliflozin 5 mg og 8,2% fyrir ertugliflozin 15 mg).

Þegar ertugliflozini var bætt við insúlín með eða án metformíns í VERTIS CV undirannsóknunum, var tíðni staðfests blóðsykursfalls 39,4% fyrir ertugliflozin 5 mg, 38,9% fyrir ertugliflozin 15 mg og

37,5% fyrir lyfleysu. Þegar ertugliflozini var bætt við sulfonýlúrealyf var tíðni blóðsykursfalls 7,3% fyrir ertugliflozin 5 mg, 9,3% fyrir ertugliflozin 15 mg og 4,2% fyrir lyfleysu. Þegar ertugliflozini var bætt við metformin og sulfonýlúrealyf var tíðni blóðsykursfalls 20% fyrir ertugliflozin 5 mg, 26,5% fyrir ertugliflozin 15 mg og 14,5% fyrir lyfleysu.

Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu insúlín, sulfonýlúrealyf eða meglitinid sem bakgrunnsmeðferð, var skráð blóðþrýstingsfall 36% fyrir ertugliflozin 5 mg, 27% fyrir ertugliflozin 15 mg og 36% fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í VERTIS CV var greint frá ketónblóðsýringu hjá 19 (0,3%) sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini og hjá 2 (0,1%) sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í sjö öðrum III. stigs klínískum rannsóknum í ertugliflozin þróunaráætluninni var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 3 (0,1%) sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini og 0 (0%) sjúklinga sem fengu meðferð með samanburðarlyfi (sjá kafla 4.4).

Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gaukulsíunarhraði og aukaverkanir tengdar nýrum

Byrjunar hækkan á meðaltals kreatíníni og lækkun á meðaltals eGFR hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini var yfirleitt skammvinn við samfellda meðferð. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi í upphafi voru meðaltalsbreytingar meiri sem ekki náðu upphafsgildi aftur við viku 26; þessar breytingar voru afturkræfar eftir að meðferð var hætt.

Í VERTIS CV var meðferð með ertugliflozini tengd við lækkun á meðaltals eGFR í upphafi (í viku 6; -2,7 ml/mín./1,73 m² í ertugliflozin 5 mg hópnun, -3,8 ml/mín./1,73 m² í ertugliflozin 15 mg hópnun og -0,4 ml/mín./1,73 m² í lyfleysuhópnun) og náði í kjölfarið upphafsgildi að nýju. Langtíma áframhaldandi meðferð með ertugliflozini var tengd við hægari lækkun á eGFR samanborið við lyfleysu (fram að viku 260).

Í VERTIS CV var tíðni aukaverkana tengdum nýrum (þ.e. bráður nýrnaskaði, skert nýrnastarfsemi, bráð fornýrabilun) hjá heildarþýðinu, 4,2% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 5 mg, 4,3% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 15 mg og 4,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem voru með eGFR frá 30 til minna en 60 ml/mín./1,73 m² var tíðni þessara aukaverkana 9,7% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 5 mg, 10% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 15 mg og 10,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Sveppasýkingar í kynfærum

Í safni þriggja klínískra samanburðarrannsókna með lyfleysu komu sveppasýkingar í kynfærum kvenna (þ.e. hvítsveppasýking í kynfærum, sveppasýking í kynfærum, leggangasýking, skapabólga, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, sveppasýking í sköpum og leggöngum, skapa- og leggangabólga) fram hjá 9,1% kvenna sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 12% kvenna sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 3% kvenna sem fengu lyfleysu. Konur sem hættu meðferð vegna sveppasýkinga í kynfærum voru 0,6% sjúklinga á meðferð með ertugliflozini og 0% þeirra sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Í sama safni komu sveppasýkingar í kynfærum karla (t.d. húfubólga, bólga í reðurhúfu og forhúð, sýking í kynfærum, sveppasýking í kynfærum) fram hjá 3,7% karla sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 4,2% karla sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 0,4% karla sem fengu lyfleysu. Sveppasýkingar í kynfærum karla komu oftast fyrir hjá körlum sem ekki voru umskornir. Karlar sem hættu meðferð vegna sveppasýkinga í kynfærum voru 0,2% sjúklinga á meðferð með ertugliflozini og 0% þeirra sem fengu lyfleysu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþrengslum og stundum var gerður umskurður (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Í VERTIS CV komu þvagfærasýkingar fram hjá 12,2% sjúklinga sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 12% sjúklinga sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 10,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tíðni alvarlegra þvagfærasýkinga var 0,9% fyrir ertugliflozin 5 mg, 0,4% fyrir ertugliflozin 15 mg og 0,8% fyrir lyfleysu.

Í sjö öðrum III. stigs klínískum rannsóknum í ertugliflozin þróunaráætluninni var tíðni þvagfærasýkinga 4% fyrir ertugliflozin 5 mg, 4,1% fyrir ertugliflozin 15 mg og 3,9% fyrir lyfleysu. Flest þessara tilvika voru væg eða miðlungs mikil og ekki var greint frá alvarlegu tilviki.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef til ofskömmunar af Segluomet kemur skal grípa til venjulegra stuðningsaðgerða (t.d. fjarlægja efni sem ekki hefur frásogast úr meltingarvegi, viðhafa klínískt eftirlit og hefja stuðningsmeðferð) eins og við á eftir ástandi sjúklingsins.

Ertugliflozin

Ertugliflozin sýndi engar eiturverkanir hjá heilbrigðum einstaklingum við staka skammta til inntöku allt að 300 mg og endurtekna skammta allt að 100 mg daglega í 2 vikur. Engin hugsanleg bráð einkenni ofskömmunar komu í ljós. Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt sé að fjarlægja ertugliflozin með blóðskilun.

Metformin

Ofskömmun metforminhydróklóríðs hefur komið fyrir, þ.m.t. inntaka á meira magni en 50 g. Greint var frá blóðsykursfalli í u.þ.b. 10% tilvika en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamhengi við metforminhydróklóríð. Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu í u.þ.b. 32% tilvika ofskömmunar metformins (sjá kafla 4.4). Mjólkursýrublóðsýring er bráðaástand sem þarf að meðhöndla með sjúkrahúsinnlögn. Metformin er hægt að fjarlægja með skilun með úthreinsun allt að 170 ml/mín. við góðar blóðskilunaraðstæður. Því getur verið gagnlegt að nota blóðskilun við að fjarlægja uppsafnað metformin frá sjúklingum þar sem grunur er um ofskömmun metformins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum, ATC-flokkur: A10BD23.

Verkunarháttur

Segluomet sameinar tvö blóðsykurslækkandi lyf með samverkandi verkunarhætti til að bæta blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: ertugliflozin, SGLT2-hemil og metforminhydróklóríð sem tilheyrir flokki bigúaníða.

Ertugliflozin

SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2, samflutningsprótein natríumglúkósa 2) er helsta ferjan sem sér um endurupptöku glúkósa úr gækulsíun aftur í blóðrásina. Ertugliflozin er öflugur, sértækur og afturkræfur SGLT2-hemill. Með hömlun SGLT2 dregur ertugliflozin úr endurupptöku síaðs glúkósa í nýrum og lækkar nýrnaþröskuldinn fyrir glúkósa og eykur þannig útskilnað glúkósa með þvagi.

Metformin

Metformin er blóðsykurslækkandi lyf sem bætir glúkósaþol hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, og lækkar bæði grunn- og eftirmáltíðarglúkósa í plasma. Lyfjafræðilegur verkunarháttur þess er ólíkur öðrum flokkum sykursýkislyfja til inntöku. Metformin minnkar framleiðslu glúkósa í lifur, minnkar frásog glúkósa í þörmum og bætir insúlínnæmi með því að auka útlæga upptöku og nýtingu glúkósa. Ólíkt sulfonýlúrealyfjum veldur metformin ekki blóðsykursfalli hvort sem er hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 eða heilbrigðum einstaklingum nema við sérstakar aðstæður (sjá kafla 4.5) og veldur ekki blóðinsúlínhækkun. Við meðferð með metformini helst seyting insúlíns óbreytt á meðan fastandi insúlíngildi og dagssvörun insúlíns í plasma getur minnkað í raun.

Lyfhrif

Ertugliflozin

Útskilnaður glúkósa í þvagi og þvagmagn

Skammtaháð aukning á magni glúkósa sem skilst út í þvagi kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2 eftir gjöf staks og endurtekinn skammta af ertugliflozini. Líkön skammtasvörunar benda til þess að ertugliflozin 5 mg og 15 mg leiði til nær hámarks útskilnaðar á glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, og veiti 87% og 96% af hámarkshömlun, tilgreint í sömu röð.

Verkun og öryggi

Bæting á blóðsykursstjórnun og lækkun tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af völdum þeirra eru hvoru tveggja nauðsynlegir þættir meðferðar við sykursýki af tegund 2.

Blóðsykursstjórnun

Verkun á blóðsykur og öryggi ertugliflozins samhliða metformini hefur verið rannsakað í 4 fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu eða virku lyfi, sem náðu til 3.643 sjúklinga með sykursýki af tegund 2. Dreifing milli kynþátta í rannsóknunum fjórum var frá 66,2% til 80,3% af hvítum kynþætti, 10,6% til 20,3% af asískum kynþætti, 1,9% til 10,3% af svörtum kynþætti og 4,5% til 7,4% af öðrum kynþætti. Sjúklingar af spænskum eða rómönskum kynþætti voru 15,6% til 34,5% þýðisins. Meðalaldur sjúklinga í rannsóknunum fjórum var frá 55,1 til 59,1 ára (bil 21 árs til 86 ára), með 15,6% til 29,9% sjúklinga ≥ 65 ára og 0,6% til 3,8% ≥ 75 ára.

Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini

Samtals 621 sjúklingur, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér (≥ 1.500 mg/dag), tók þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarránsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26-vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins í samsettri meðferð með metformini. Sjúklingum var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini (sjá töflu 2).

Tafla 2: Niðurstöður í viku 26 úr samanburðarrannsókn með lyfleysu á ertugliflozini í samsettri meðferð með metformini*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Upphafsgildi (meðaltal)	8,1	8,1	8,2
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Líkamsþyngd (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Upphafsgildi (meðaltal)	84,9	85,3	84,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

[†] LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR, staða tíðahvarfa slembiröðunarlag og samspili tíma og meðferðar.

[‡] p ≤ 0,001 samanborið við lyfleysu.

[§] p < 0,001 samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Dáttarrannsókn með ertugliflozini og sitagliptini sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini

Samtals 1.233 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með virku lyfi, sem stóð yfir í 26 vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins 5 mg eða 15 mg í samsettri meðferð með sitagliptini 100 mg samanborið við einstaka lyfjapætti. Sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér (≥ 1.500 mg/dag) var slembiraðað í einn af fimm meðferðarörmum með virku lyfi: ertugliflozin 5 mg eða 15 mg, sitagliptin 100 mg, eða sitagliptin 100 mg ásamt ertugliflozini 5 mg eða 15 mg, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini (sjá töflu 3).

Tafla 3: Niðurstöður í viku 26 úr þáttarannsókn með ertugliflozini og sitagliptini sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini samanborið við einstaka lyfjapætti*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg +Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Upphafsgildi (meðaltal)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Munur frá Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(LS meðaltal [†] , 95% CI)					
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Líkamsþyngd (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Upphafsgildi (meðaltal)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Munur frá sitagliptini (LS meðaltal [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

† LS=minnstu ferveik (least squares), meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir tíma, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

‡ p < 0,001 samanborið við viðmiðunarhóp.

§ p < 0,001 samanborið við samsvarandi skammt af ertugliflozini eða sitagliptini (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini og sitagliptini

Samtals 463 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér (≥ 1.500 mg/dag) og sitagliptini 100 mg einu sinni á dag, tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26-vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins. Sjúklingum var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini og sitagliptini (sjá töflu 4).

Tafla 4: Niðurstöður í viku 26 úr viðbótarmeðferð með ertugliflozini ásamt metformini og sitagliptini*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	8,1	8,0	8,0
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Líkamsþyngd (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	87,6	86,6	86,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

[†] LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, fyrir blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

[‡] p ≤ 0,001 samanborið við lyfleysu.

[§] p < 0,001 samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Rannsókn með virkum samanburði á ertugliflozini og glimepiridi sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini

Samtals 1.326 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér, tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með virku lyfi, sem stóð yfir í 52-vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins í samsettri meðferð með metformini. Þessum sjúklingum sem fengu metformin einlyfjameðferð (≥ 1.500 mg/dag) var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða glimepirid, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini. Byrjað var með glimepirid 1 mg/dag og títrað í hámarksskammta 6 eða 8 mg/dag (fór eftir samþykktum hámarksskammti í hverju landi) eða hámarksskammt sem þoldist eða títrað niður til að forðast eða ná stjórn á blóðsykursfalli. Meðaltals dagsskammtur af glimepiridi var 3 mg (sjá töflu 5).

Tafla 5: Niðurstöður í viku 52 úr samanburðarrannsókn með virku lyfi sem bar ertugliflozin saman við glimepirid sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum sem ekki náðu fullnægjandi stjórn með metformini*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Upphafsgildi (meðaltal)	7,8	7,8	7,8
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Munur frá glimepirid (LS meðaltal [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Líkamsþyngd (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Upphafsgildi (meðaltal)	87,9	85,6	86,8
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,0	-3,4	0,9
Munur frá glimepirid (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

- * N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.
- † LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.
- ‡ Ekki lakara (non-inferiority) er skilgreint þegar efrimörkin á tvíhliða 95% öryggisbilinu (CI) fyrir meðaltalsmun er minni en 0,3%.
- § $p < 0,001$ samanborið við glimepirid.

Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með insúlíni (með eða án metformins)

Í 18 vikna slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem var undirannsókn VERTIS CV á blóðsykri, var alls 1.065 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar ásamt ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (hemóglóbín A1c [HbA1c] á bilinu 7% til 10,5%) á grunnmeðferð með insúlíni ≥ 20 einingar/sólarhring (59% sjúklinga voru einnig á metformini ≥ 1.500 mg/sólarhring) slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (sjá töflu 6).

Tafla 6: Niðurstöður í viku 18 úr rannsókn á viðbótarmeðferð með ertugliflozini ásamt insúlíni (með eða án metformins) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Upphafsgildi (meðaltal)	8,4	8,4	8,4
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c <7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Líkamspýngd (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Upphafsgildi (meðaltal)	93,8	92,1	93,3
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

† LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, gerð insúlíns, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

‡ $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu.

§ $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfraðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini og sulfonýlúrealyfi

Í 18 vikna slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem var undirannsókn VERTIS CV á blóðsykri, var alls 330 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar ásamt ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c á bilinu 7% til 10,5%) á grunnmeðferð með metformini ≥ 1.500 mg/sólarhring og sulfonýlúrealyfi slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (sjá töflu 7).

Tafla 7: Niðurstöður í viku 18 úr rannsókn á viðbótarmeðferð með ertugliflozini ásamt metformini og sulfonýlúrealyfi hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Upphafsgildi (meðaltal)	8,4	8,3	8,3
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c <7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Líkamsþyngd (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Upphafsgildi (meðaltal)	92,1	92,9	90,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

† LS=minnstu fervik (least squares); meðaltal minnstu fervika aðlagð fyrir tíma, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

‡ p< 0,001 samanborið við lyfleysu.

§ p< 0,001 samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Fastandi plasmaglúkósi

Í þremur samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi ertugliflozin til tölfræðilega marktækrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa (FPG). Lækkunin á FPG þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu var 1,92 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,44 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í einlyfjameðferð, 1,48 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,12 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í viðbótarmeðferð með metformini og 1,40 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 1,74 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í viðbótarmeðferð með metformini og sitagliptini.

Samsett meðferð með ertugliflozini og sitagliptini til viðbótar við bakgrunnsmeðferð með metformini leiddi til marktækt meiri lækkunar á FPG samanborið við sitagliptin eða ertugliflozin eitt og sér. Samsett meðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg og sitagliptini leiddi til aukinnar lækkunar FPG sem nam 0,46 og 0,65 mmól/l samanborið við ertugliflozin eitt og sér eða 1,02 og 1,28 mmól/l samanborið við sitagliptin eitt og sér.

Verkun hjá sjúklingum með HbA1c ≥ 9% í upphafi

Í rannsókninni á ertugliflozini í samsettri meðferð með metformini hjá sjúklingum með upphafsgildi HbA1c frá 7-10,5% náði undirhópur sjúklinga með HbA1c ≥ 9% í upphafi lækkun þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu á HbA1c um 1,31% fyrir ertugliflozin 5 mg og 1,43% fyrir ertugliflozin 15 mg.

Í rannsókninni hjá sjúklingum, sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á blóðsykri hjá með metformini, með upphafsgildi HbA1c frá 7,5-11%, leiddi samsetningin ertugliflozin 5 mg og sitagliptin til 2,35% lækkunar á HbA1c og samsetningin ertugliflozin 15 mg og sitagliptin til 2,66% lækkunar á HbA1c, borið saman við 2,10% fyrir ertugliflozin 5 mg, 1,30% fyrir ertugliflozin 15 mg og 1,82% sitagliptin eitt og sér, hjá undirhópi sjúklinga með upphafsgildi HbA1c ≥ 10%.

Blóðþrýstingur

Sem viðbótarmeðferð með metformini leiddi ertugliflozin til tölfræðilega marktækrar lækkunar á slagbilsþrýstingi, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, um 3,7 mmHg fyrir ertugliflozin 5 mg og 4,5 mmHg fyrir ertugliflozin 15 mg. Sem viðbótarmeðferð með metformini og sitagliptini leiddi ertugliflozin til tölfræðilega marktækrar lækkunar á slagbilsþrýstingi, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, 2,9 mmHg fyrir ertugliflozin 5 mg og 3,9 mmHg fyrir ertugliflozin 15 mg.

Í 52-vikna rannsókn með virkum samanburði við glimepirid, var lækkun frá upphafsgildi slagbilsþrýstings 2,2 mmHg fyrir ertugliflozin 5 mg og 3,8 mmHg fyrir ertugliflozin 15 mg, en hjá þátttakendum sem fengu meðferð með glimepiridi hækkaði slagbilsþrýstingur frá upphafsgildi um 1,0 mmHg.

Greining undirhópa

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með ertugliflozini ásamt metformini sást klínískt mikilvæg lækkun á HbA1c hjá undirhópum skilgreindum eftir aldri, kyni, kynþætti, uppruna, landfræðilegum þáttum, líkamsþyngdarstuðli (BMI) í upphafi, HbA1c í upphafi og hve sykursýki af tegund 2 hafði varað lengi.

Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif ertugliflozins á hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar voru metin í VERTIS CV rannsókninni sem var fjölsetra, fjölþjóða, slembuð, tvíblind, atvikamiðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu. Rannsóknin bar saman hættuna á að fá alvarlega aukaverkun tengda hjarta og æðum (major adverse cardiovascular event, MACE) milli ertugliflozins og lyfleysu þegar þeim var bætt við og notuð samhliða hefðbundinni meðferð við sykursýki og hjarta- og æðasjúkdómi af völdum æðakölkunar.

Alls var 8.246 sjúklingum slembiraðað (lyfleysa N=2.747, ertugliflozin 5 mg N=2.752, ertugliflozin 15 mg N=2.747) og fylgt eftir í 3 ár (miðgildi). Meðalaldur var 64 ár og u.þ.b. 70% voru karlar.

Allir sjúklingar í rannsókninni voru í upphafi með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á (HbA1c hærra en eða jafnt 7%). Meðaltímalengd sykursýki af tegund 2 var 13 ár, meðaltals HbA1c í upphafi var 8,2% og meðaltals eGFR var 76 ml/mín./1,73 m². Í upphafi voru sjúklingar á meðferð með einu (32%) eða fleiru (67%) sykursýkilyfi þ.m.t. metformini (76%), insúlíni (47%), sulfonýlúrealyfjum (41%), dípeptidýl peptídasa 4 (DPP-4) hemli (11%) og glúkagon-líkt peptíð-1 (GLP-1) viðtakaörva (3%).

Nær allir sjúklingar (99%) voru í upphafi með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar. Um það bil 24% sjúklinga voru með sögu um hjartabilun. Aðalendapunkturinn í VERTIS CV var tími fram að fyrsta MACE-tilfalli (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt).

Sýnt var fram á að ertugliflozin var ekki lakara en lyfleysa m.t.t. MACE (sjá töflu 8). Niðurstöður fyrir 5 mg hópinn og 15 mg hópinn, hvorn fyrir sig, voru í samræmi við niðurstöður fyrir samanlagða skammtahópinn.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini var tíðni sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar lægri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá töflu 8 og mynd 1).

Tafla 8: Greining á MACE og þáttum MACE og sjúkrahúsinnlögnum vegna hjartabilunar úr VERTIS CV rannsókninni*

Endapunktur [†]	Lyfleysa (N=2.747)		Ertugliflozin (N=5.499)		Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (CI) [‡]
	N (%)	Tíðni tilvika (hver 100 sjúklingaár)	N (%)	Tíðni tilvika (hver 100 sjúklingaár)	
MACE (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Hjartadrep sem ekki var banvænt	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Slag sem ekki var banvænt	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Fjöldi sjúklinga, CI=öryggisbil.

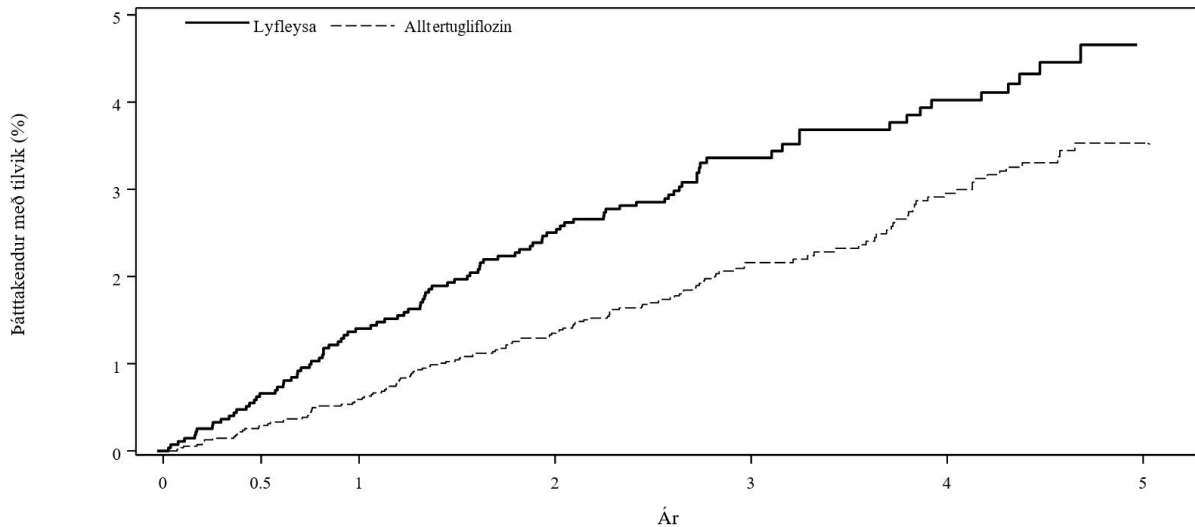
* Greining samkvæmt meðferðaráætlun.

[†] MACE var metið hjá þátttakendum sem tóku a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfi og hjá einstaklingum sem hættu að taka rannsóknarlyfið áður en rannsókn lauk, tilvik sem komu fram meira en 365 dögum eftir síðasta skammt af rannsóknarlyfi voru felld brott. Aðrir endapunktur voru metnir hjá öllum slembivöldum þátttakendum og tilvikum sem komu fram hvenær sem er eftir fyrsta skammtinn af rannsóknarlyfi og fram að síðustu samskiptum. Heildarfjöldi fyrstu tilvika var greindur fyrir hvern endapunktur.

[‡] Fyrir MACE er öryggisbil (CI) 95,6%, fyrir aðra endapunkta er öryggisbil (CI) 95%.

[#] Ekki metið hvort tölfræðilega marktækt, þar sem þetta var ekki hluti af fyrirframskilgreindri staðfestingu með raðprófun.

Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar



Þátttakendur í áhættu								
Lyfleysa	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219	
Allt ertugliflozin	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402	

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Segluromet hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Segluromet

Sýnt hefur verið fram á að Segluromet er jafngilt samhliðagjöf samsvarandi skammta af ertugliflozin og metformin töflum.

Ertugliflozin

Almennur inngangur

Lyfjahvörf ertugliflozins eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Meðalgildi AUC var 398 ng·klst./ml og C_{max} 81 ng/ml í plasma við jafnvægi við meðferð með 5 mg ertugliflozini einu sinni á dag og AUC var 1.193 ng·klst./ml og C_{max} 268 ng/ml við meðferð með 15 mg ertugliflozini einu sinni á dag. Jafnvægi er náð eftir 4 til 6 daga við lyfjagjöf einu sinni á dag með ertugliflozini. Ertugliflozin sýnir ekki tímaháð lyfjahvörf og safnast upp í plasma allt að 10-40% eftir gjöf endurtekinna skammta.

Frásög

Eftir stakan skammt til inntöku af 5 mg eða 15 mg af ertugliflozini kemur hámarksþéttni ertugliflozins í plasma (miðgildi tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð [T_{max}]) fram 1 klst. eftir skammt við fastandi skilyrði. Plasma C_{max} og AUC fyrir ertugliflozin eykst á skammháðan hátt eftir stakan skammt frá 0,5 mg í 300 mg og eftir endurtekna skammta frá 1 mg til 100 mg. Nýting ertugliflozins við inntöku eftir gjöf 15 mg skammts er u.þ.b. 100%.

Lyfjagjöf ertugliflozins með fituríkri og hitaeiningaríkri máltíð minnkar C_{max} fyrir ertugliflozin um 29% og lengir T_{max} um 1 klst. en breytir ekki AUC í samanburði við fastandi skilyrði. Áhrifin sem

sáust af fæðu á lyfjahvörf ertugliflozins eru ekki talin klínískt mikilvæg og gefa má ertugliflozin með eða án matar. Í 3. stigs klínískum rannsóknum var ertugliflozin gefið án tillits til máltíða.

Áhrif fituríkrar máltíðar á lyfjahvörf ertugliflozins og metformins þegar þau eru gefin í Segluromet töflum eru sambærileg við þau sem greint hefur verið frá fyrir hvora töfluna fyrir sig. Fæða hefur ekki þýðingarmikil áhrif á AUC_{inf} fyrir ertugliflozin eða metformin en minnkaði meðaltal C_{max} fyrir ertugliflozin um u.þ.b. 41% og C_{max} fyrir metformin um u.þ.b. 29% samanborið við fastandi skilyrði.

Ertugliflozin er hvarfefni ferjanna P-glykópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

Dreifing

Meðaltals dreifingarrúmmál ertugliflozins við jafnvægi eftir lyfjagjöf í bláæð er 86 l. Próteinbinding ertugliflozins í plasma er 93,6% og er óháð þéttni ertugliflozins í plasma. Próteinbinding í plasma breytist ekki á mikilvægan hátt hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Blóð-til-plasmaþéttnihlutfall ertugliflozins er 0,66.

Ertugliflozin er ekki hvarfefni lífrænna anjónaferja (OAT1, OAT3), lífrænna katjónaferja (OCT1, OCT2) eða pólypeptíða sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Umbrot

Umbrot eru aðalúthreinsunarleið ertugliflozins. Aðalumbrotsleið ertugliflozins er O-glúkuroníðtenging fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B7 í tvö glúkuroníð sem eru lyfjafræðilega óvirk við klínískt mikilvæga þéttni. Umbrot ertugliflozins fyrir tilstilli CYP (oxun) eru minniháttar (12%).

Brotthvarf

Meðaltals altæk plasmaúthreinsun eftir 100 míkróg skammt í bláæð var 11 l/klst. Meðalhelmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eðlilega nýrnastarfsemi var metin 17 klst. byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Eftir inntöku [^{14}C]-ertugliflozin lausnar hjá heilbrigðum einstaklingum hvarf u.þ.b. 41% af geislavirkni tengdri lyfinu brott í hægðum og 50% í þvagi. Aðeins 1,5% af skammtinum sem var gefinn skildist út sem óbreytt ertugliflozin í þvagi og 34% sem óbreytt ertugliflozin í hægðum, sem er líklega vegna útskilnaðar glúkuroníðumbrotsefna í galli og vatnsrofi á óbreyttu efni í kjölfarið.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í 1. stigs klínískri lyfjafræðilegri rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og væga, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað samkvæmt eGFR) var meðalaukning AUC fyrir ertugliflozin, eftir stakan skammt af 15 mg ertugliflozini, $\leq 1,7$ -föld samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þessi aukning á AUC fyrir ertugliflozin var ekki talin klínískt mikilvæg. Enginn klínískt mikilvægur munur var á C_{max} gildum ertugliflozins á milli hópa með mismunandi nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa á 24-klst. minnkaði með auknum alvarleika skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Próteinbinding ertugliflozins í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Miðlungs skert lifrarstarfsemi (byggt á Child-Pugh flokkun) leiddi ekki til aukinnar útsetningar fyrir ertugliflozini. AUC fyrir ertugliflozin minnkaði um u.þ.b. 13% og C_{max} minnkaði um u.þ.b. 21% samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þessi minnkun á útsetningu fyrir ertugliflozini er ekki talin klínískt mikilvæg. Engin klínísk reynsla er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi af Child-Pugh flokki C (veruleg). Próteinbinding ertugliflozins í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með ertugliflozini hjá börnum.

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar, kyns og kynþáttar

Byggt á þýðisgreiningum lyfjahvarfa hafa aldur, líkamsþyngd, kyn og kynþáttur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ertugliflozins.

Lyfjamilliverkanir

Mat á ertugliflozini in vitro

Í rannsóknum *in vitro* hömluðu ertugliflozin og ertugliflozin glúkuroníð hvorki né óvirkuðu CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eða 3A4, og virkuðu ekki CYP 1A2, 2B6 eða 3A4. Ertugliflozin og ertugliflozin glúkuroníð hömluðu ekki virkni UGT 1A6, 1A9 eða 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin var veikur hemill UGT 1A1 og 1A4 *in vitro* við hærri þéttni, sem ekki er klínískt mikilvæg. Ertugliflozin glúkuroníð hafði engin áhrif á þessi ísóform. Í heildina er ólíklegt að ertugliflozin hafi áhrif á lyfjahvörf samhliða gefinna lyfja sem hverfa brott fyrir tilstilli þessara ensíma.

Ertugliflozin eða ertugliflozin glúkuroníð hamla ekki á mikilvægan hátt ferjunum P-gp, OCT2, OAT1 eða OAT3 eða fjölpeptíðferjunum OATP1B1 og OATP1B3 við klínískt mikilvæga þéttni *in vitro*. Heilt á litið er ólíklegt að ertugliflozin hafi áhrif á lyfjahvörf samhliða gefinna lyfja sem eru hvarfefni þessara ferja.

Metformin

Frásög

Nýting metforminhydróklóríð 500 mg töflu sem gefin er við fastandi skilyrði er um 50-60%. Rannsóknir sem nota staka skammta til inntöku af metforminhydróklóríð töflum 500 mg til 1.500 mg og 850 mg til 2.550 mg benda til þess að með hækkingu skömmtum sé skammtasamræmi ekki til staðar, sem er vegna minnkaðs frásogs fremur en breytingar á brotthvarfi. Við venjulega klíniska skammta og skammtaáætlanir með metforminhydróklóríð töflum næst jafnvægisþéttni metformins í plasma innan 24-48 klst. og er yfirleitt <1 míkrog/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum með metformini fór hámarksþéttni metformins í plasma ekki yfir 5 míkrog/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Fæða dregur úr umfangi og seinkar frásogi metformins lítilliga, eins og sést með u.þ.b. 40% lægri meðaltals C_{max} , 25% minnkun AUC og 35 mín. lengri T_{max} , eftir að stök 850 mg tafla hafði verið gefinn með mat samanborið við gjöf sama styrks af töflu án matar. Ekki er vitað um klíniska þýðingu þessarar minnkunar.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V/F) metformins eftir staka skammta til inntöku af metforminhydróklóríð 850 mg töflum var að meðaltali 654 ± 358 l. Próteinbinding metformins í plasma er hverfandi. Metformin fer inn í rauðu blóðkornin.

Umbrot

Metformin skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformins er u.þ.b. 3,5 falt meiri en kreatínínúthreinsun, sem bendir til þess að metformin hverfi fyrst og fremst brott með pípluseytingu. Eftir lyfjagjöf um munn hverfur u.þ.b. 90% af frásoguðu metformini brott um nýrun innan fyrstu 24 klst., með helmingunartíma í plasma u.þ.b. 6,2 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með minnkaða nýrnastarfsemi er helmingunartími metformins í plasma og blóði lengdur og nýrnaúthreinsun er minnkuð í hlutfalli við minnkun eGFR (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum metformins hjá sjúklingum með lifrabilun.

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar, kyns og kynþáttar

Takmörkuð gögn úr samanburðarránsóknum á lyfjahvörfum metformins hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum benda til þess að heildarplasmaúthreinsun metformins sé minnkuð, helmingunartími lengdur og C_{max} sé hækkað, samanborið við heilbrigða unga einstaklinga. Út frá þessum upplýsingum virðist breyting á lyfjahvörfum metformins með aldri fyrst og fremst vera vegna breytinga á starfsemi nýrna.

Ekki var marktækur munur á lyfjahvarfabreytum metformins milli eðlilegra einstaklinga og sjúklinga með sykursýki af tegund 2 við greiningu með tilliti til kyns. Á svipaðan hátt voru blóðsykurslækkandi áhrif metformins í klínískum samanburðarránsóknum hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sambærileg hjá körlum og konum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvarfabreytum metformins með tilliti til kynþáttar. Í samanburðarránsóknum með metformini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 voru blóðsykurslækkandi áhrif sambærileg hjá hvítum kynþætti (n=249), svörtum kynþætti (n=51) og spænskum kynþætti (n=24).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, bráðum eiturverkunum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Almennar eiturverkanir

Ertugliflozin

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku voru gerðar á músum í allt að 13 vikur, rottum í allt að 26 vikur og hundum í allt að 39 vikur. Einkenni eiturverkana sáust yfirleitt við útsetningu sem var meiri eða jöfn 77 faldri útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum (AUC) við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (maximum recommended human dose, MRHD), 15 mg/dag. Flestar eiturverkanir voru í samræmi við lyfjafræðileg áhrif tengdum tapi á glúkósa með þvagi og voru m.a. tap líkamsþyngdar og líkamsfítu, aukin fæðuneysla, niðurgangur, vökvaskortur, minnkaður glúkósi í sermi og aukning á öðrum sermispáttum sem endurspeglu aukið umbrot próteina, nýmyndun glúkósa og ójafnvægi blóðsalta og breytingar á þvagi eins og ofsamiga, sykurmiga og kalsíummiga. Smásæjar breytingar sem tengjast sykurmigu og/eða kalsíummigu og sáust aðeins hjá nagdýrum voru m.a. útvíkkun nýrnarpípla, ofvöxtur hnoðrabeltis (zona glomerulosa) í nýrnahettum (rottur) og stækkað bjálkabein (rottur). Að undanskildum uppköstum komu engar óhagstæðar eiturverkanir fram hjá hundum við 379 falda útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum (AUC) við MRHD 15 mg/dag.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ertugliflozin

Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum var ertugliflozin gefið um munn með magaslöngu í skömmtunum 5, 15 og 40 mg/kg/dag. Engin æxlismyndun tengd ertugliflozini kom í ljós við skammta allt að 40 mg/kg/dag (u.þ.b. 41 föld útsetning óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag byggt á AUC). Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum var

ertugliflozin gefið um munn með magaslöngu í skömmunum 1,5; 5 og 15 mg/kg/dag. Niðurstöður varðandi æxlismyndun tengdri ertugliflozini var m.a. aukin tíðni góðkynja krómfíklaæxla í nýrnahettumerg hjá karlkyns rottum við 15 mg/kg/dag. Þessar niðurstöður voru taldar vera vegna vanfrásogs kolvetna sem leiðir til breytts samvægis kalsíums og var ekki talið skipta máli varðandi áhættu hjá mönnum. NOEL-gildi (no-observed-effect level/mörk þessa að engin verkun sést) fyrir æxlismyndun var 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 16 föld útsetning óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag).

Metformin

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrif hafa verið gerðar hjá rottum (tími lyfjagjafar 104 vikur) við skammta allt að og að meðtöldum 900 mg/kg/dag og músum (tími lyfjagjafar 91 vikur) við skammta allt að og að meðtöldum 1.500 mg/kg/dag. Þessir skammtar eru báðir u.þ.b. fjórfaldur ráðlagður 2.000 mg hámarksskammtur á dag fyrir menn á grundvelli samanburðar líkamsyfirborðs. Engin einkenni um krabbameinsvaldandi áhrif metformins fundust, hvorki í karlkyns eða kvenkyns músum. Eins sáust engin æxlismyndandi áhrif með metformini hjá karlkyns rottum. Hinsvegar sást aukin tíðni góðkynja grunnfrumusepa í legi hjá kvenkyns rottum sem fengu meðferð með 900 mg/kg/dag.

Stökkbreytandi áhrif

Ertugliflozin

Ertugliflozin hafði hvorki stökkbreytandi áhrif né olli litningaskemmdum með eða án virkjunar umbrota í vixlaðri stökkbreytingu örvera, *in vitro* litningarannsóknnum (eítillfrumur manna) og *in vivo* smákjarnaprófun í rottum.

Metformin

Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif metformins sáust í eftirfarandi prófunum *in vitro*: Amesprófun (*S. typhimurium*), genastökkbreytingaprófun (músaeítillfrumur), eða litningafrávikaprófun (eítillfrumur manna). Niðurstöður úr *in vivo* smákjarnaprófun í músum voru einnig neikvæðar.

Eiturverkanir á æxlun

Ertugliflozin

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis hjá rottum var karlkyns og kvenkyns rottum gefið ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Engin áhrif sáust á frjósemi við 250 mg/kg/dag (við 386 faldra útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag byggt á samanburði AUC). Ertugliflozin hafði ekki aukaverkanir á þroskaniðurstöður hjá rottum við útsetningu móður sem var 239 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag byggt á AUC og hjá kanínum við útsetningu móður sem var 1.069 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag, byggt á AUC. Við eitrunarskammt fyrir móður hjá rottum (250 mg/kg/dag) sást minni lífvænleiki hjá fósturum og hærri tíðni vanskapana líffæra við útsetningu móður sem var 510 faldur hámarks klínískur skammtur 15 mg/dag.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got sást minni vöxtur og þroski eftir got hjá rottum sem fengu ertugliflozin frá 6. degi þungunar til 21. dags mjólkurgjafar við ≥ 100 mg/kg/dag (metið 239 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag, byggt á AUC). Kynþroski var seinkaður hjá báðum kynjum við 250 mg/kg/dag (metið 620 faldur MRHD við 15 mg/dag, byggt á AUC).

Þegar ertugliflozin var gefið rottuungum frá 21. degi eftir got að degi 90 eftir got, sem er tímabil þroskunar nýrna sem samsvarar síðari hluta annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hjá mönnum, sást aukin þyngd nýrna, útvíkkun nýrnaskjóðu og nýrnapipla og steinefnaútfelling í nýrnapiplum við útsetningu 13 falds hámarks klínísks skammts 15 mg/dag byggt á AUC. Áhrif á bein (styttri lærleggur,

stækkað bjálkabein í lærlegg) sem og seinkun kynþroska sáust við útsetningu 817 faldan MRHD við 15 mg/dag, byggt á AUC. Áhrifin á nýru og bein gengu ekki að fullu til baka eftir 1-mánaðar batatímabil.

Metformin

Frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta varð ekki fyrir áhrifum af metformini þegar það var gefið í svo háum skömmtum sem 600 mg/kg/dag sem er u.þ.b. þrisvar sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli samanburðar líkamsyfirborðs. Metformin hafði ekki aukaverkanir á þroskaniðurstöður þegar það var gefið rottum og kaninum í skömmtum allt að 600 mg/kg/dag. Þetta samsvarar útsetningu sem er um 2-föld útsetning við ráðlagðan 2.000 mg hámarksskammt fyrir menn á grundvelli samanburðar líkamsyfirborðs fyrir rottur og 6 föld fyrir kanínur. Ákvörðun á þéttni hjá föstri sýndi að metformin kemst að hluta til ekki í gegnum fylgjuþröskuld (partial placental barrier).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Povidon K29-32 (E1201)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Crosopovidon (E1202)
Natríum lauryl sulfat (E487)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Segluomet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur og Segluomet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hyprómellósi (E464)
Hydroxypropylsellulósi (E463)
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)
Carnaubavax (E903)

Segluomet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur og Segluomet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hyprómellósi (E464)
Hydroxypropylsellulósi (E463)
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnoxíð (E172)
Carnaubavax (E903)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/PVC/PA/Ál þynnur.

Pakkningar með 14, 28, 56, 60, 168, 180 og 196 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum.

Pakkningar með 30x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

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

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágþörf áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. HEITI LYFS

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1265/001 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1265/002 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1265/003 (30x1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1265/004 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1265/005 (60 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1265/006 (168 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1265/007 (180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1265/029 (196 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 2.5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. HEITI LYFS

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

49 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1265/029

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 2.5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

1. HEITI LYFS

Segluromet 2,5 mg/850 mg töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR SEGLUROMET 2,5 mg/1.000 mg

1. HEITI LYFS

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 2.5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA SEGLUROMET 2,5 mg/1.000 mg****1. HEITI LYFS**

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

49 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1265/030

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 2.5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR SEGLUOMET 2,5 mg/1.000 mg**

1. HEITI LYFS

Segluomet 2,5 mg/1.000 mg töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. HEITI LYFS

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 7.5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA – SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. HEITI LYFS

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

49 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1265/031

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 7.5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR SEGLUOMET 7,5 mg/850 mg**

1. HEITI LYFS

Segluomet 7,5 mg/850 mg töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR SEGLUROMET 7,5 mg/1.000 mg

1. HEITI LYFS

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 7.5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA SEGLUROMET 7,5 mg/1.000 mg

1. HEITI LYFS

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metforminhydróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

49 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1265/032

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Segluromet 7.5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg**

1. HEITI LYFS

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Segluromet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Segluromet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/metforminhydróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Segluromet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Segluromet
3. Hvernig nota á Segluromet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Segluromet
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Segluromet og við hverju það er notað

Upplýsingar um Segluromet

Segluromet inniheldur tvö virk efni, ertugliflozin og metformin. Hvort um sig tilheyrir flokki lyfja sem kallast „sykursýkislyf til inntöku“. Það eru lyf við sykursýki sem tekin eru um munn.

- Ertugliflozin tilheyrir flokki lyfja til inntöku sem kallast SGLT2-hemlar (samflutningsprótein natriumglúkósa 2 hemlar).
- Metformin tilheyrir flokki lyfja sem kallast bígúaníð.

Við hverju er Segluromet notað

- Segluromet lækkar blóðsykursgildi hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með sykursýki af tegund 2.
- Það getur líka hjálpað til við að koma í veg fyrir hjartabilun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.
- Segluromet má nota í staðinn fyrir að taka bæði ertugliflozin og metformin í sitt hvorri töflunni.
- Segluromet má nota eitt og sér eða með nokkrum öðrum lyfjum sem lækka blóðsykurinn.
- Þú þarft áfram að fylgja áætlun þinni um mataræði og hreyfingu á meðan þú tekur Segluromet.

Hvernig verkar Segluromet

- Ertugliflozin verkar með því að hamla SGLT2 prótein í nýrum. Þetta veldur því að blóðsykur skilst út með þvagi.
- Metformin verkar með því að draga úr framleiðslu sykurs (glúkósa) í lifrinni.

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Við sykursýki af tegund 2 framleiðir líkaminn ekki nægilegt insúlín eða það insúlín sem líkaminn myndar virkar ekki sem skyldi. Það leiðir til of mikils sykurs í blóðinu. Þegar þetta gerist getur það leitt til alvarlegra heilsufarsvandamála á borð við hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðstreymis.

2. Áður en byrjað er að nota Segluromet

Ekki má nota Segluromet

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ertugliflozini eða metformini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða þarft skilun.
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og getur leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eða þjáist af vökvaskorti.
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með alvarlegar blóðrásatruflanir svo sem lost eða öndunarerfiðleika.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú neytir áfengis í miklu magni annaðhvort reglulega eða öðru hvoru (sjá kaflann „Notkun Segluromet með áfengi“).

Ekki á að taka Segluromet ef eitthvað af þessu á við. Hafðu samband við lækinn áður en Segluromet er tekið ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Segluromet getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Segluromet í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Segluromet og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur
- Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Segluromet er notað og meðan á meðferð stendur ef þú:

- ert með nýrnakvilla. Hugsanlega gerir lækinn blóðrannsóknir til að athuga hve vel nýrun starfa.
- ert með eða hefur fengið þvagfærasýkingu.
- ert með eða hefur verið með sveppasýkingu í leggöngum eða getnaðarlim.
- ert með sykursýki af tegund 1. Ekki á að nota Segluromet við þeim sjúkdómi þar sem það getur aukið hættuna á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá þessum sjúklingum.
- notar önnur lyf við sykursýki; líklegra er að blóðsykurinn hjá þér verði lágur með ákveðnum lyfjum.

- gætir verið í hættu á vökvaskorti (t.d. ef þú tekur lyf sem auka framleiðslu þvags [þvagræsilyf] eða lækka blóðþrýsting eða ef þú ert eldri en 65 ára). Þú skalt spyrja um aðferðir til að fyrirbyggja vökvaskort.
- finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum, magaverk, miklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrætti, sætu bragði eða málmbragði í munni eða einkennilegri lykt af þvagi eða svita skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um „ketónblóðsýringu af völdum sykursýki“ sem er kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns „ketóna“ í þvagini eða blóðinu sem sést í prófum. Hætta á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki getur verið meiri við langa föstu, mikla áfengisneyslu, vökvaskort, skyndilega minnkun insúlínsskammts eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.

Mikilvægt er að skoða fæturna reglulega og fylgja öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsmanna um fótaumhirðu.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Þegar þetta lyf er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem auka losun insúlíns frá brisinu getur blóðsykur orðið of lágur (blóðsykursfall). Verið getur að lækningin minnki skammtinn af insúlíninu eða öðrum lyfjum.

Ef þú hefur frekari spurningar um notkun þessa lyfs skaltu ræða við lækninginn eða lyfjafræðing.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Segluromet meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Lækningin mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Segluromet.

Meðan á meðferð með Segluromet stendur mun lækningin fylgjast með starfsemi nýrna hjá þér a.m.k. einu sinni á ári og oftar ef þú ert aldraður/öldruð og/eða ef nýrnastarfsemi versnar.

Sykur í þvagi

Vegna verkunarháttar Segluromet mælist sykur (glúkósi) í þvagini á meðan þú notar lyfið.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára skulu ekki taka þetta lyf. Ekki er vitað hvort lyfið er öruggt og virkt við notkun fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Segluromet

Látið lækninginn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú gætir þurft tíðari rannsóknir á blóðsykri og nýrnastarfsemi eða lækningin gæti þurft að aðlaga skammt Segluromet. Þú skalt sérstaklega segja lækninginum frá því:

- ef þú tekur lyf sem auka framleiðslu þvags (þvagræsilyf).
- ef þú ert að taka önnur lyf sem minnka sykur í blóðinu eins og insúlín eða lyf sem auka losun insúlíns frá brisinu.
- ef þú tekur lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgum (bólguþýðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxib).
- ef þú tekur ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar).
- ef þú tekur barkstera (notað við ýmsum sjúkdómum, svo sem miklum bólgum í húð eða astma).
- ef þú tekur beta-2 örva eins og salbutamol eða terbutalin (notað við astma).

- ef þú tekur lyf sem geta breytt magni metformins í blóði, sérstaklega ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi (verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib eða olaparib).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu segja læknum frá því.

Ef þú þarft að fá inndælingu í blóðrásina með skuggaefni sem inniheldur jöð, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Segluomet fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Segluomet.

Notkun Segluomet með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Segluomet er tekið þar sem það getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Segluomet geti haft skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Ef þú ert þunguð skaltu ræða við læknum um bestu aðferðina við að stjórna blóðsykrinum á meðgöngu. Ekki má nota Segluomet á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort Segluomet berst í brjóstamjólk. Þú skalt ræða við læknum um bestu aðferðina við að næra barnið ef þú notar þetta lyf. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Segluomet.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hinsvegar getur notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með insúlíni eða lyfjum sem auka losun insúlíns frá brisinu valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur haft í för með sér einkenni á borð við skjálfta, aukna svitamyndun og breytingu á sjón og haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar eða tæki ef þú finnur fyrir sundli við notkun Segluomet.

Segluomet inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Segluomet

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur af Segluomet er ein tafla tvisvar á sólarhring.
- Skammturinn af Segluomet sem þú átt að taka fer eftir ástandi þínu og því magni ertugliflozins og metformins sem þörf er á til að stjórna blóðsykrinum.
- Læknirinn ávísar réttum skammti fyrir þig. Ekki má breyta skammtinum nema læknirinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Notkun lyfsins

- Gleyptu töfluna; ef þú átt erfitt með að kyngja, má brjóta eða mylja töfluna.
- Taktu eina töflu tvisvar á dag. Reyndu að taka hana alltaf á sama tíma dags; það hjálpar þér að muna eftir því að taka hana.
- Best er að taka töfluna með máltíð. Það mun minnka hættu á óþægindum í maga.
- Þú þarft áfram að fylgja áætlun þinni um mataræði og hreyfingu á meðan þú tekur Segluomet.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Segluromet en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Segluromet

Hvað á að gera ef gleymist að taka töflu fer eftir því hversu langur tími er þar til þú átt að taka næsta skammt.

- Ef það eru 12 klst. eða meira þar til taka á næsta skammt, skaltu taka skammt af Segluromet um leið og þú manst eftir því. Síðan á að taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef það eru minna en 12 klst. þar til taka á næsta skammt, skaltu sleppa gleymda skammtinum. Síðan á að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvo skammta á sama tíma) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Segluromet

Ekki hætta notkun þessa lyfs án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Blóðsykurinn getur hækkað ef þú hættir að nota lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:

Mjólkursýrublóðsýring (kemur örsjaldan fyrir, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

Segluromet getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þetta kemur fyrir skaltu hætta að taka Segluromet og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kaflann, „Varnaðarorð og varúðarreglur“):

- aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt bragð eða málmbragð í munni eða einkennileg lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Segluromet tímabundið eða varanlega.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Alvarleg mjúkvessýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ varðandi einkenni).

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum aukaverkunum hér á undan skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir:

Þvagfærasýking (mjög algeng, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Einkenni þvagfærasýkingar eru:

- sviðatilfinning við þvaglát
- skýjað þvag
- verkur í grindarholi eða fyrir miðju baki (þegar sýking er í nýrum)

Leitaðu strax til læknis ef þú ert með hita eða tekur eftir blóði í þvagi, þó slíkt sé sjaldgæft.

Vökvaskortur (of mikið tap vatns úr líkamanum; algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Einkenni vökvaskorts geta verið:

- munnþurrkur
- vægt sundl, svimi eða slappleiki, sérstaklega þegar staðið er upp
- yfirlið

Líklegra er að þú verðir fyrir vökvaskorti ef þú:

- ert með nýrnakvilla
- tekur lyf sem auka framleiðslu þvags (þvagræsilyf) eða lækka blóðþrýsting
- ert 65 ára eða eldri

Lágur blóðsykur (blóðsykursfall; algengt)

Læknirinn segir þér hvernig ber að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig á að bregðast við ef þú færð einhver einkennanna sem talin eru upp hér á eftir. Læknirinn gæti minnkað skammt insúlínsins eða annarra sykursýkislyfja.

Einkenni lágs blóðsykurs geta verið:

- höfuðverkur
- svefnhöfgi
- þirringur
- svengd
- sundl
- ringlun
- aukin svitamyndun
- taugaóstyrkur
- þróttleysi
- hraður hjartsláttur

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum aukaverkunum hér á undan skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og hægt er.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar

- hvítveppasýking í leggöngum (þruska)
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- magaverkur
- lystarleysi

Algengar

- hvítveppasýking í getnaðarlim
- breytingar á þvaglátum, þ.m.t. mikil þörf fyrir tíðari þvaglát, í meira magni eða að nóttu

- þorsti
- kláði í leggöngum
- breytingar á bragðskyni
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni þvagefnis í blóði
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni heildarkólesteróls og „slæma“ kólesterólsins (kallað LDL - fitute Gund í blóði)
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni rauðra blóðkorna í blóði (kölluð hemóglóbín)
- lækkuð eða lág gildi B12-vítamíns í blóði (meðal einkenna geta verið mikil þreyta, aum og rauð tunga (tungubólga), náladofi eða föl eða gulleit húð). Læknirinn mun láta framkvæma rannsóknir til að komast að því hvað veldur þessum einkennum, þar sem sum þeirra geta einnig stafað af sykursýkinni eða öðrum ótengdum kvillum.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- blóðrannsóknir sýna breytingar tengdar nýrnastarfsemi (eins og „kreatínín“)

Koma örsjaldan fyrir

- röskun á prófum lifrarstarfsemi
- lifrabólga (lifrarkvilli)
- ofsakláði
- roði á húð
- kláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Segluomet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðir eru skemmdar eða átt hefur verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Segluomet inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru ertugliflozin og metformín.
 - Hver Segluomet 2,5 mg/850 mg filmuhúðuð tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metformínhydróklóríð.
 - Hver Segluomet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 2,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metformínhydróklóríð.

- Hver Segluomet 7,5 mg/850 mg filmuhúðuð tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 850 mg metforminhydróklóríð.
- Hver Segluomet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla inniheldur ertugliflozin L-pyroglutamic sýru sem jafngildir 7,5 mg af ertugliflozini og 1.000 mg metforminhydróklóríð.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: povidon (K29-32) (E1201), örkrystallaður sellulósi (E460), crospovidon (E1202), natríumlaurylsúlfat (E487), magnesíumsterat (E470b).
 - Filmuhúð: Segluomet 2,5 mg/850 mg töflur og Segluomet 7,5 mg/850 mg töflur: hyprómellósi (E464), hydroxypropylsellulósi (E463), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172), carnaubavax (E903). Segluomet 2,5 mg/1.000 mg töflur og Segluomet 7,5 mg/1.000 mg töflur: hyprómellósi (E464), hydroxypropylsellulósi (E463), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), carnaubavax (E903).

Lýsing á útliti Segluomet og pakkningastærðir

- Segluomet 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósbrúnar, 18 x 10 mm sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með ígreypu „2.5/850“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.
- Segluomet 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar, 19,1 x 10,6 mm sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með ígreypu „2.5/1000“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru dökkbrúnar, 18 x 10 mm sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með ígreypu „7.5/850“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.
- Segluomet 7,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru rauðar, 19,1 x 10,6 mm sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með ígreypu „7.5/1000“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.

Segluomet er fáanlegt í Al/PVC/PA/Al þynnum. Pakkningastærðirnar eru 14, 28, 56, 60, 168, 180 og 196 filmuhúðaðar töflur í órifgötuðum þynnum og 30x1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.