I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino *(ertugliflozinum)*, ir 850 mg metformino hidrochlorido *(metformini hydrochloridum)*.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino *(ertugliflozinum)*, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido *(metformini hydrochloridum)*.

Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino *(ertugliflozinum)*, ir 850 mg metformino hidrochlorido *(metformini hydrochloridum)*.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino *(ertugliflozinum)*, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido *(metformini hydrochloridum)*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsvos spalvos, 18 x 10 mm dydžio, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „2.5/850“, o kita pusė yra lygi.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos, 19,1 x 10,6 mm dydžio, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „2.5/1000“, o kita pusė yra lygi.

Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai rudos spalvos, 18 x 10 mm dydžio, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „7.5/850“, o kita pusė yra lygi.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Raudonos spalvos, 19,1 x 10,6 mm dydžio, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „7.5/1000“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Segluromet skirtas suaugusiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, gydyti papildant dietą ir fizinius pratimus:

- pacientams, kuriems glikemija nepakankamai sureguliuojama vartojant didžiausią toleruojamą vien metformino dozę;
- derinyje su kitais diabetui gydyti skirtais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems glikemija nepakankamai sureguliuojama vartojant metformino ir šių preparatų;
- pacientams, kurie jau vartoja ertugliflozino ir metformino derinį kaip atskiras tabletes.

Tyrimų rezultatai apie vaistinių preparatų derinius, poveikį glikemijos kontrolei, duomenys apie širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimus bei tirtas populiacijas pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija yra normali (glomerulų filtracijos greitis [GFG] ≥ 90 ml/min.)

Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę du kartus per parą. Dozę reikia parinkti individualiai, atsižvelgiant į šiuo metu paciento vartojamą gydymą, jo veiksmingumą ir toleravimą, vartojant rekomenduojamą 5 mg arba 15 mg ertugliflozino paros dozę, ir tuo pat metu neviršijant didžiausios rekomenduojamos metformino paros dozės.

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, šią būklę rekomenduojama koreguoti prieš pradedant vartoti Segluromet (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems glikemija nepakankamai kontroliuojama skiriant metformino (arba monoterapiją, arba kartu su kitais diabetui gydyti skirtais vaistiniais preparatais)
Rekomenduojama pradinė Segluromet dozė turi būti lygi po 2,5 mg du kartus per parą ertugliflozino dozei (5 mg paros dozei) ir turi būti panaši į jau vartojamą metformino dozę. Pacientams, kurie toleruoja bendrąją 5 mg ertugliflozino paros dozę, ją galima didinti iki bendrosios 15 mg ertugliflozino paros dozės, jeigu reikia papildomos glikemijos kontrolės.

Pacientams, kuriems gydymas keičiamas iš atskirų ertugliflozino ir metformino tablečių
Pacientams, kuriems gydymas keičiamas iš atskirų ertugliflozino (bendrosios 5 mg arba 15 mg paros dozės) ir metformino tablečių į gydymą Segluromet, reikia paskirti tokias pat ertugliflozino ir metformino paros dozes, kurias pacientas jau vartoja, arba artimiausią gydomuoju požiūriu tinkamą metformino dozę.

Kai Segluromet skiriama kartu su insulinu arba insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, gali reikėti skirti mažesnę insulino arba insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Praleista dozė

Praleidus dozę, ją reikia išgerti kaip galima greičiau, kai tik pacientas prisimena. Pacientui tuo pat metu negalima vartoti dviejų Segluromet dozių.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija
Prieš pradedant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems asmenims inkstų funkciją reikia tirti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama pradėti pacientams, kuriems GFG yra mažesnis kaip 45 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).

Gliukozės kiekį mažinantis ertugliflozino poveikis susilpnėja pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir, tikėtina, visai nepasireiškia pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, todėl tais atvejais, kai prireikia dar labiau mažinti gliukozės kiekį, reikia apsvarstyti kitų vaistinių preparatų hiperglikemijai kontroliuoti paskyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę padalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG yra < 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Segluromet stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius vaistinius preparatus.

GFG ml/min.	**Metforminas**	**Ertugliflozinas**
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Didžiausia paros dozė yra 15 mg. Gydymą pradėti 5 mg doze. Dozę didinti iki 15 mg, jei to reikia glikemijos kontrolei užtikrinti.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė yra 15 mg. Gydymą pradėti 5 mg doze. Dozę didinti iki 15 mg, jei to reikia glikemijos kontrolei užtikrinti.
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Gydymo pradėti nerekomenduojama.
< 30	Metformino skirti negalima.	Nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija
Segluromet draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyvi asmenys
Yra didesnė tikimybė, kad senyviems pacientams bus susilpnėjusi inkstų funkcija. Kadangi pradėjus skirti ertugliflozino gali pasireikšti inkstų funkcijos sutrikimų ir žinoma, kad reikšminga metformino dalis yra išskiriama pro inkstus, Segluromet senyviems asmenims reikia skirti atsargiai. Būtina reguliariai tirti inkstų funkciją, kad būtų galima išvengti su metformino vartojimu susijusios pieno rūgšties acidozės pasireiškimo, ypač senyviems pacientams (žr. 4.4 skyrių). Reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir skysčių trūkumo organizme riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija
Segluromet saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Segluromet reikia vartoti per burną du kartus per parą valgio metu, kad sumažėtų su metformino vartojimu susijusių nepageidaujamų virškinimo trakto sutrikimų. Jeigu pacientui yra sutrikęs rijimas, tabletę galima sulaužyti ar susmulkinti, kadangi tai yra greito atpalaidavimo farmacinė forma.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė [DKA]);
- diabetinė prieškominė būklė;
- sunkus inkstų nepakankamumas (GFG mažesnis kaip 30 ml/min.), galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), arba pacientams, kuriems atliekama dializė (žr. 4.4 skyrių);
- ūminės būklės, dėl kurių gali sutrikti inkstų funkcija, pavyzdžiui:
  - dehidratacija,
  - sunki infekcinė liga,
  - šokas;
- ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją, pavyzdžiui:
  - širdies arba kvėpavimo nepakankamumas,
  - neseniai ištikęs miokardo infarktas,
  - šokas;
- kepenų funkcijos sutrikimas;
- ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

Segluromet negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Šiems pacientams vaistinis preparatas gali didinti diabetinės ketoacidozės (DKA) pasireiškimo riziką.

Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozė, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi organizme ir dėl to padidėja pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika.

Esant dehidratacijai (stipriam vėmimui ar viduriavimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti metformino vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, diuretikus ir nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo [NVNU]), metforminu gydomiems pacientams reikia pradėti skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketozė, ilgalaikis badavimas ir visos su hipoksija susijusios būklės, o taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) jų globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus šiuos simptomus, pacientas turi nutraukti metformino vartojimą ir nedelsdamas kreiptis medicininės pagalbos. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra

sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

Pacientai, kuriems diagnozuotos arba įtariamos mitochondrinės ligos
Pacientams, kuriems diagnozuotos mitochondrinės ligos, pvz., mitochondrinės encefalopatijos su pieno rūgšties acidoze ir į insultą panašiais epizodais (angl. *Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*, MELAS) sindromas ir iš motinos paveldėtas diabetas bei kurtumas (angl. *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*, MIDD), metformino vartoti nerekomenduojama dėl pieno rūgšties acidozės paūmėjimo ir neurologinių komplikacijų, dėl kurių gali pasunkėti liga, rizikos.

Jei pavartojus metformino atsiranda požymių ir simptomų, būdingų MELAS sindromui arba MIDD, reikia nedelsiant nutraukti gydymą metforminu ir greitai atlikti diagnostinį įvertinimą.

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali organizme kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika. Prieš vaizdinimo procedūrą arba jos metu Segluromet vartojimą reikia nutraukti. Vaistinio preparato vėl galima pradėti vartoti tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik tuo atveju, jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Ertugliflozino veiksmingumas kontroliuojant glikemiją priklauso nuo inkstų funkcijos, todėl pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, poveikis glikemijai yra sumažėjęs, ir, tikėtina, vaistinis preparatas nėra veiksmingas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo Segluromet nereikėtų pradėti skirti pacientams, kuriems GFG yra mažesnis kaip 45 ml/min. Segluromet vartojimą reikia visam laikui nutraukti, kai GFG nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min.

Prieš pradedant gydymą ir reguliariai gydymo metu reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Inkstų funkciją rekomenduojama dažniau stebėti tiems pacientams, kuriems GFG yra mažesnis kaip 60 ml/min. Metformino draudžiama vartoti pacientams, kuriems GFG yra < 30 ml/min., o jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, kai yra būklių, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Chirurginė operacija

Chirurginės operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, Segluromet vartojimą būtina nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik tuo atveju, jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

Hipotenzija ar skysčių trūkumas organizme

Ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris. Todėl pradėjus vartoti Segluromet gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.8 skyrių), ypatingai tiems pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija (aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m^2 arba kreatinino klirensas [KrKl] yra mažesnis kaip 60 ml/min.), senyviems pacientams (≥ 65 metų), diuretikų vartojantiems pacientams arba antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipotenzija. Prieš pradedant skirti Segluromet, reikia įvertinti skysčių kiekį organizme ir prireikus jį koreguoti. Pradėjus gydymą reikia stebėti skysčių trūkumo organizme požymių bei simptomų pasireiškimą.

Dėl savo veikimo mechanizmo ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę ir padidina kreatinino koncentraciją serume bei sumažina aGFG. Kreatinino koncentracija serume padidėjo labiau, o aGFG

sumažėjo labiau tiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

Tuo atveju, kai ertugliflozino vartojantiems pacientams yra gretutinių būklių, kurios gali lemti skysčių netekimą organizme (pvz., virškinimo trakto sutrikimas), rekomenduojama atidžiai stebėti skysčių kiekį organizme (pvz., tirti fizinę būklę, matuoti kraujospūdį, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokritą) ir elektrolitų koncentracijas serume. Reikėtų apsvarstyti laikino gydymo nutraukimo galimybę, kol skysčių kiekis susikoreguos.

Diabetinė ketoacidozė

Buvo gauta pranešimų apie retus DKA atvejus, įskaitant pavojų gyvybei ir mirtį lėmusius atvejus, pasireiškusius klinikinių tyrimų metu ir po vaistinių preparatų patekimo į rinką natrio ir gliukozės nešiklio-2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2, SGLT2*) inhibitorių, įskaitant ertuglifloziną, vartojusiems pacientams. Kai kuriais atvejais šios būklės eiga buvo atipinė ir gliukozės koncentracija kraujyje padidėjo tik vidutiniškai (koncentracijos buvo mažesnės kaip 14 mmol/l [250 mg/dl]). Nežinoma, ar vartojant didesnes ertugliflozino dozes, DKA pasireiškimo tikimybė padidėja.

Pasireiškus nespecifiniams simptomams, pavyzdžiui, pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, pernelyg dideliam troškuliui, kvėpavimo pasunkėjimui, sumišimui, neįprastam nuovargiui ar mieguistumui, būtina apsvarstyti DKA pasireiškimo riziką. Pasireiškus šiems simptomams, reikia nedelsiant ištirti, ar pacientui nėra ketoacidozės, nežiūrint į tai, kokia yra gliukozės koncentracija kraujyje.

Pacientų, kuriems buvo įtarta arba diagnozuota DKA, gydymą Segluromet reikia nedelsiant nutraukti.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiems pacientams rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Segluromet galima vėl vartoti tik tada, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš pradedant vartoti Segluromet, reikia įvertinti paciento anamnezės veiksnius, kurie galėtų skatinti ketoacidozės pasireiškimą.

Pacientai, kuriems gali būti didesnė DKA pasireiškimo rizika, yra nedidelį beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz., 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu suaugusiųjų diabetu [LASD] sergantys pacientai, arba anksčiau pankreatitu persirgę pacientai), taip pat pacientai, kuriems yra būklių, dėl kurių yra sumažėjęs maisto suvartojimas arba pasireiškia sunki dehidratacija, pacientai, kuriems buvo sumažintos insulino dozės, bei pacientai, kuriems yra padidėjęs insulino poreikis dėl ūminės ligos, chirurginės operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokie pacientai SGLT2 inhibitorių turi vartoti atsargiai.

Pacientų, SGLT2 inhibitoriaus vartojimo metu patyrusių DKA, gydymo SGLT2 inhibitoriumi atnaujinti nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai yra nustatyti ir pašalinti kiti aiškūs būklę skatinantys veiksniai.

Segluromet saugumas ir veiksmingumas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl šiems pacientams Segluromet vartoti negalima. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad 1 tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus gydant SGLT2 inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Apatinių galūnių amputacija

Ilgalaikio širdies ir kraujagyslių išeičių tyrimo (VERTIS CV; angl. *eValuation of ERTugliflozin effIcacy and Safety, CardioVascular*), kuriame dalyvavo 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kai jiems kartu buvo diagnozuota aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga, duomenimis nustatyta, jog ne trauminės kilmės apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia kojų pirštų) atvejų pasireiškė 2 % (0,57 atvejo tiriamiesiems asmenims per 100 paciento metų), 2,1 % (0,60 atvejo tiriamiesiems

asmenims per 100 paciento metų) ir 1,6 % (0,47 atvejo tiriamiesiems asmenims per 100 paciento metų) dažniu atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse. Apatinės galūnės amputacijos atvejų dažnis buvo 0,75 ir 0,96, lyginant su 0,74 atvejo per 100 paciento metų, atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse. Ilgalaikiuose klinikiniuose SGLT2 inhibitorių tyrimuose su 2 tipo cukriniu diabetu sergančiais pacientais buvo pastebėta padažnėjusių apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia kojų pirštų) atvejų. Nežinoma, ar toks poveikis būdingas visai vaistinių preparatų grupei. Svarbu ištirti diabetu sergančius pacientus įprastinės profilaktinės diabetinės pėdos priežiūros metu.

Hipoglikemija kartu skiriant insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų

Hipoglikemijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė ertugliflozino vartojant kartu su insulinu ir (arba) insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, kurie žinomai sukelia hipoglikemiją (žr. 4.8 skyrių). Todėl siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką, gali reikėti mažinti kartu su Segluromet vartojamų insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Vartojant ertugliflozino padidėja grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos pasireiškimo rizika. SGLT2 inhibitorių klinikinių tyrimų metu didesnė tikimybė pasireikšti grybelių sukeltoms lytinių organų infekcijoms buvo tiems pacientams, kurie jau anksčiau sirgo grybelių sukelta lytinių organų liga, ir neapipjaustytiems vyriškosios lyties pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti ir juos atitinkamai gydyti.

Šlapimo takų infekcijos

Gliukozės ekskrecija su šlapimu gali būti susijusi su padidėjusia šlapimo takų infekcijų pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Gydant pielonefritą ar urosepsį reikėtų apsvarstyti laikino ertugliflozino vartojimo nutraukimo poreikį.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena)

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie SGLT2 inhibitorius vartojančioms moterims ir vyrams nustatyto tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fornjė *(Fournier)* gangrena) atvejus. Tai yra retas, bet rimtas grėsmę paciento gyvybei galintis kelti reiškinys, kuriam pasireiškus būtina skubiai imtis chirurginių intervencinių priemonių ir taikyti gydymą antibiotikais.

Pacientus reikėtų informuoti, kad, tuo pat metu pasireiškus skausmui, skausmingumui, eritemai arba patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje, taip pat pradėjus karščiuoti arba sunegalavus, reikia kreiptis į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad nekrozuojantis fascitas gali išsivystyti po urogenitalinės infekcijos arba susiformavus abscesui tarpvietės srityje. Įtarus Fornjė gangreną, reikėtų nutraukti gydymą Segluromet ir kuo skubiau pradėti gydymą (įskaitant gydymą antibiotikais ir negyvų audinių pašalinimą chirurginiu būdu).

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams gali būti didesnė skysčių trūkumo organizme ir inkstų funkcijos sutrikimo rizika. 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie vartojo ertugliflozino, buvo dažniau nustatyta nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, lyginant su jaunesniais pacientais. Didėjant paciento amžiui didėja ir su metformino vartojimu susijusios pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika, kadangi yra didesnė tikimybė, jog senyviems pacientams bus sutrikusi kepenų, inkstų ar širdies veikla, lyginant su jaunesniais pacientais. Ilgalaikio širdies ir kraujagyslių išeičių tyrimo VERTIS CV duomenimis, vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas 65 metų ir vyresniems pacientams buvo panašūs, lyginant su nustatytais jaunesniems kaip 65 metų pacientams (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Senyviems pacientams reikia dažniau tirti inkstų funkciją.

Širdies nepakankamumas

Vaistinio preparato skyrimo patirties klinikinių ertugliflozino tyrimų metu pacientams, kuriems yra IV klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association, NYHA*) klasifikaciją širdies nepakankamumas, neturima.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl ertugliflozino veikimo mechanizmo, Segluromet vartojantiems pacientams šlapime bus nustatoma gliukozės. Glikemijos kontrolei stebėti reikėtų rinktis kitus tyrimų metodus.

Sąveika su 1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) tyrimu

Glikemijos kontrolei stebėti nerekomenduojama atlikti 1,5-AG tyrimo, kadangi vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, vartojančių pacientų glikemijai vertinti 1,5-AG matavimas yra nepatikimas. Glikemijos kontrolei stebėti reikėtų rinktis kitus tyrimų metodus.

Vitamino B_{12} stoka

Vartojant metformino gali sumažėti vitamino B_{12} koncentracija serume. Sumažėjusios vitamino B_{12} koncentracijos serume pasireiškimo rizika didėja vartojant didesnes metformino dozes, ilgėjant gydymo trukmei ir (arba) tiems pacientams, kuriems jau yra vitamino B_{12} stoką galinčių lemti rizikos veiksnių. Įtarus vitamino B_{12} stoką (pavyzdžiui, pasireiškus anemijai ar neuropatijai), reikia ištirti vitamino B_{12} koncentraciją serume. Pacientams, kuriems yra vitamino B_{12} stoką galinčių lemti rizikos veiksnių, vitamino B_{12} koncentraciją serume gali reikėti tirti periodiškai. Gydymą metforminu reikia tęsti tol, kol jis toleruojamas ir neatsiranda kontraindikacijų, o pasireiškus vitamino B_{12} stokai reikia skirti atitinkamas jo kiekį koreguojančias gydymo priemones, laikantis šiuolaikinių klinikinės praktikos rekomendacijų.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su Segluromet neatlikta; tačiau tokie tyrimai buvo atlikti su ertugliflozinu ir metforminu, t. y., atskiromis Segluromet veikliosiomis medžiagomis.

Ertugliflozinas

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai
Ertugliflozinas gali sustiprinti šlapimą varantį diuretikų poveikį ir didinti dehidratacijos bei hipotenzijos pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai
Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai (pvz., sulfonilurėjos dariniai) gali sukelti hipoglikemiją. Hipoglikemijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė ertugliflozino vartojant kartu su insulinu ir (arba) insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais. Todėl siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką, gali reikėti mažinti kartu su Segluromet vartojamų insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis ertugliflozino farmakokinetikai
Pagrindinis ertugliflozino klirenso mechanizmas yra jo metabolizmas dalyvaujant UGT1A9 ir UGT2B7.

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikti vienos dozės vartojimo projekto vaistinių preparatų sąveikos tyrimai rodo, kad ertugliflozino farmakokinetikos nekeičia kartu paskirtas sitagliptinas, metforminas, glimepiridas ar simvastatinas.

Paskyrus kartotines rifampicino (uridino 5'-difosfo-gliukuronoziltransferazės [UGT] ir citochromo P450 [CYP] induktoriaus) dozes, ertugliflozino ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive (AUC) ir didžiausiosios koncentracijos plazmoje (C_{max}) rodikliai sumažėjo atitinkamai 39 % ir 15 %. Šis ekspozicijos sumažėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais fermentų induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu) nesitikima.

UGT inhibitorių vartojimo įtakos ertugliflozino farmakokinetikai klinikinių tyrimų nebuvo atlikta, tačiau nemanoma, kad galimas ertugliflozino ekspozicijos padidėjimas dėl UGT slopinimo būtų kliniškai reikšmingas.

Ertugliflozino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai
Su sveikais savanoriais asmenimis atlikti vaistinių preparatų sąveikos tyrimai rodo, kad ertugliflozinas neturi kliniškai reikšmingo poveikio sitagliptino, metformino ir glimepirido farmakokinetikai.

Kartu skiriant simvastatino ir ertugliflozino, atitinkamai 24 % ir 19 % padidėjo simvastatino AUC ir C_{max} rodikliai bei atitinkamai 30 % ir 16 % padidėjo simvastatino rūgšties AUC ir C_{max} rodikliai. Šių nedidelių simvastatino ir simvastatino rūgšties rodiklių padidėjimų mechanizmas nežinomas ir jis nėra nulemtas ertugliflozino sukeliamo organinius anijonus pernešančių polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP) slopinimo. Šie rodiklių padidėjimai nėra laikomi kliniškai reikšmingais.

Metforminas

Kartu vartoti nerekomenduojama

Alkoholis
Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos
Prieš vaizdinimo procedūrą arba jos metu Segluromet vartojimą būtina nutraukti. Vaistinio preparato vėl galima pradėti vartoti tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik tuo atveju, jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Deriniai, kuriuos vartojant reikia laikytis atsargumo priemonių

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės pasireiškimo riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Organinių katijonų nešikliai (angl. organic cation transporters – OCT)
Metforminas yra tiek nešiklio OCT1, tiek ir nešiklio OCT2 substratas.

Metformino skiriant kartu su:
- OCT1 inhibitoriais (pavyzdžiui, verapamiliu), gali sumažėti metformino veiksmingumas;

- OCT1 induktoriais (pavyzdžiui, rifampicinu), gali padidėti metformino absorbcija virškinimo trakte ir jo veiksmingumas;
- OCT2 inhibitoriais (pavyzdžiui, cimetidinu, dolutegraviru, ranolazinu, trimetoprimu, vandetanibu, izavukonazolu), gali sumažėti metformino eliminacija pro inkstus ir tai gali padidinti metformino koncentraciją plazmoje;
- tiek OCT1, tiek ir OCT2 inhibitoriais (pavyzdžiui, krizotinibu, olaparibu), gali pakisti metformino veiksmingumas ir jo eliminacija pro inkstus.

Todėl šių vaistinių preparatų skiriant kartu su metforminu, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, ypatingai tiems pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, kadangi gali padidėti metformino koncentracija plazmoje. Prireikus galima apsvarstyti metformino dozės koregavimo poreikį, kadangi OCT inhibitoriai ar induktoriai gali pakeisti metformino veiksmingumą.

Gliukokortikoidai (sisteminio ir vietinio vartojimo), beta 2 adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai didina gliukozės koncentraciją kraujyje. Apie tai reikia informuoti pacientą bei dažniau, ypač pradedant vartoti tokius vaistinius preparatus, atlikti gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimus. Jei būtina, gydymo kartu su kitu vaistiniu preparatu metu bei jį baigiant reikia koreguoti gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Neturima duomenų apie Segluromet vartojimą nėštumo metu.

Turimi riboti duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėštumo metu nėra susijęs su padidėjusia įgimtų sklaidos trūkumų rizika. Su gyvūnais atlikti metformino tyrimai kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie ertugliflozino vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad ertugliflozinas gali veikti inkstų vystymąsi ir jų brendimą (žr. 5.3 skyrių). Todėl Segluromet negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Neturima informacijos apie ertugliflozino išsiskyrimą į motinos pieną, jo poveikį žindomam kūdikiui arba poveikį pieno gaminimuisi. Metformino išsiskiria į motino pieną. Ertugliflozino ir metformino išsiskiria į laktuojančių žiurkių patelių pieną. Ertugliflozinas sukėlė poveikį laktuojančių žiurkių palikuoniams.

Buvo pastebėtas farmakologinio veikimo nulemtas poveikis žiurkių jaunikliams, kurie gavo ertugliflozino (žr. 5.3 skyrių). Kadangi žmogaus inkstai bręsta vaisiui esant gimdoje ir per pirmuosius 2 gyvenimo metus, kai gali pasireikšti ekspozicija dėl su motinos pienu išsiskiriančio vaistinio preparato, todėl pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Segluromet negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Segluromet poveikis žmonių vaisingumui tirtas nebuvo. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu jokio ertugliflozino ar metformino poveikio gyvūnų vislumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Segluromet gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientus reikia įspėti apie galimą hipoglikemijos pasireiškimo riziką, kai Segluromet vartojama kartu su insulinu ar insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, taip pat apie galimą padidėjusią su

skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, pasireiškimo riziką (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Ertugliflozinas ir metforminas

Kartu vartojamų ertugliflozino ir metformino saugumo savybės buvo įvertintos apibendrinus duomenis 1 083 pacientams, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir kurie buvo gydomi 26 savaites dviejų placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu: kai ertugliflozino buvo skiriama papildomam gydymui prie metformino ir kai ertugliflozino buvo skiriama papildomam gydymui prie sitagliptino ir metformino (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis ir pobūdis šių dviejų tyrimų metu buvo panašūs į nepageidaujamas reakcijas, kurios pastebėtos vartojant vien ertugliflozino ir vien metformino monoterapijas, kaip nurodyta toliau pateiktoje 1 lentelėje.

Ertugliflozinas

Ertugliflozino saugumas ir toleravimas buvo ištirti atlikus 7 placebu arba veikliuoju palyginamuoju preparatu kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo iš viso 3 409 pacientai, sirgę 2 tipo cukriniu diabetu. Tyrimų metu pacientams buvo skiriama 5 mg arba 15 mg ertugliflozino. Be to, ertugliflozino saugumas ir toleravimas buvo ištirti VERTIS CV tyrimo metu pacientams, kurie sirgo 2 tipo diabetu ir kuriems buvo diagnozuota aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (žr. 5.1 skyrių). Pastarajame tyrime dalyvavo iš viso 5 493 pacientai, kuriems buvo skiriama 5 mg arba 15 mg ertugliflozino, o vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 2,9 metų.

Apibendrinti placebu kontroliuojamų tyrimų duomenys
Saugumo duomenys pirmiausia buvo įvertinti apibendrinus trijų 26 savaičių trukmės, placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis. Vieno tyrimo metu ertugliflozino buvo skiriama monoterapijai, o dviejų tyrimų metu vaistinio preparato buvo skiriama papildomam gydymui (žr. 5.1 skyrių). Šie duomenys atspindi 1 029 pacientų ekspoziciją ertugliflozinu, o vidutinė ekspozicijos trukmė buvo maždaug 25 savaitės. Pacientai vartojo 5 mg ertugliflozino dozę (N = 519), 15 mg ertugliflozino dozę (N = 510) arba placebo (N = 515) kartą per parą.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos visos klinikinių tyrimų programos duomenimis buvo šlapimo takų infekcijos, grybelių sukelta išorinių lytinių organų ir makšties infekcija bei kitos grybelių sukeltos moteriškųjų lytinių organų infekcijos. Sunkių DKA atvejų pasireiškė retai (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal jų pasireiškimo dažnį ir organų sistemų klasę (OSK), o kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios placebu ir veikliuoju palyginamuoju preparatu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Organų sistemų klasė Dažnis	**Nepageidaujama reakcija**
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Šlapimo takų infekcijos[†,1] Grybelių sukelta išorinių lytinių organų ir makšties infekcija bei kitos grybelių sukeltos moteriškųjų lytinių organų infekcijos*[,†,1]
Dažnas	Kandidozinis balanitas ir kitos grybelių sukeltos vyriškųjų lytinių organų infekcijos*[,†,1]
Nežinomas	Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena)*[,b]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	Hipoglikemija*[,†,1], vitamino B_{12} koncentracijos sumažėjimas ar stoka*[,2]
Retas	DKA*[,†,1]
Labai retas	Pieno rūgšties acidozė*[,2]
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	Pakitęs skonio pojūtis[2]
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	Skysčių trūkumas organizme*[,†,1]
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Virškinimo trakto sutrikimų simptomai[§,2]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai retas	Hepatitas[2], pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys[2]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai retas	Eritema[2], niežėjimas[2], dilgėlinė[2]
Nežinomas	Išbėrimas[b,1]

Organų sistemų klasė Dažnis	**Nepageidaujama reakcija**
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	Padažnėjęs šlapinimasis[¶,1]
Nedažnas	Dizurija[1], padidėjusi kreatinino koncentracija ar sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis[†,1]
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažnas	Išorinių lytinių organų ir makšties niežulys[1]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Troškulys[#,1]
Tyrimai	
Dažnas	Pakitusi lipidų koncentracija serume[Þ,1], padidėjęs hemoglobino kiekis[ß,1], padidėjęs karbamido azoto kiekis kraujyje[a,1]

[1] Nepageidaujama ertugliflozino sukelta reakcija.
[2] Nepageidaujama metformino sukelta reakcija.
* Žr. 4.4 skyrių.
[†] Papildoma informacija pateikiama toliau esančiuose poskyriuose.
[§] Pradedant gydymą dažniausiai pasireiškia tokių virškinimo trakto sutrikimų simptomų kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito praradimas; daugeliu atvejų šie simptomai praeina savaime.
[¶] Įskaitant: poliakiuriją, nenugalimą norą šlapintis, poliuriją, padidėjusį šlapimo kiekį ir nikturiją.
[#] Įskaitant: troškulį ir polidipsiją.
[Þ] Vidutinis procentinis mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) verčių pokytis nuo pradinių reikšmių vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę, lyginant su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 5,8 % ir 8,4 %, lyginant su 3,2 %; bendrojo cholesterolio verčių pokytis buvo atitinkamai 2,8 % ir 5,7 %, lyginant su 1,1 %; tačiau didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch) verčių pokytis buvo atitinkamai 6,2 % ir 7,6 %, lyginant su 1,9 %. Procentinio trigliceridų verčių pokyčio nuo pradinių reikšmių mediana vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę, lyginant su placebo poveikiu, buvo atitinkamai -3,9 % ir -1,7 %, lyginant su 4,5 %.
[ß] Pacientų dalis, kuriems bent vieną kartą hemoglobino koncentracija buvo padidėjusi > 2,0 g/dl, buvo didesnė 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėse (atitinkamai 4,7 % ir 4,1 %), lyginant su placebo grupės pacientais (0,6 %).
[a] Pacientų dalis, kuriems bent kartą karbamido azoto kiekio kraujyje reikšmės padidėjo ≥ 50 % arba reikšmės viršijo viršutinę normos ribą (VNR), skaitine verte buvo didesnė 5 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėje ir buvo didesnė 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėje (atitinkamai 7,9 % ir 9,8 %), lyginant su placebo grupės pacientais (5,1 %).
[b] Nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Ertugliflozinas

Skysčių trūkumas organizme
Ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris ir pasireikšti su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apibendrintais placebu kontroliuojamų tyrimų duomenimis, su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reiškinių (dehidratacijos, nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, presinkopės, sinkopės, hipotenzijos ir ortostatinės hipotenzijos) pasireiškimo dažnis buvo nedidelis (< 2 %) ir reikšmingai nesiskyrė ertugliflozino vartojusiųjų ir placebo grupėse. Analizuojant pacientų pogrupius ir remiantis didesnės apimties III fazės tyrimų duomenimis nustatyta, kad asmenims, kuriems aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m^2, ≥ 65 metų asmenims ir diuretikų vartojusiems asmenims skysčių trūkumo organizme atvejų pasireiškimo dažnis buvo didesnis ertugliflozino vartojusiųjų grupėse, lyginant su palyginamųjų grupių pacientais (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Asmenims, kuriems aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m^2, šių atvejų pasireiškimo dažnis buvo 5,1 %, 2,6 % ir 0,5 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę vartojusių pacientų grupėse ir palyginamųjų grupių

pacientams, o asmenims, kuriems aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m^2 iki < 60 ml/min./1,73 m^2, šių atvejų dažnis buvo atitinkamai 6,4 %, 3,7% ir 0 %.

Hipoglikemija
Apibendrintais placebu kontroliuojamų tyrimų duomenimis, dokumentuotų hipoglikemijos atvejų dažnis 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiųjų grupėse buvo didesnis (5 % ir 4,5 %), lyginant su placebo grupe (2,9 %). Šioje populiacijoje sunkių hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo po 0,4 % kiekvienoje grupėje. Kai ertugliflozino buvo skiriama monoterapijai, hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis ertugliflozino vartojusiųjų grupėse buvo po 2,6 % abejose grupėse ir 0,7 % placebo grupėje. Kai ertugliflozino buvo skiriama papildomam gydymui kartu su metforminu, hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo 7,2 % vartojusiesiems 5 mg ertugliflozino dozę, 7,8 % vartojusiesiems 15 mg ertugliflozino dozę ir 4,3 % placebo grupėje.

Kai ertugliflozino buvo pridedama prie gydymo metforminu ir lyginama su sulfonilurėjos poveikiu, hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis vartojusiesiems sulfonilurėjos (27 %), lyginant su vartojusiaisiais ertugliflozino (5,6 % ir 8,2 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę ir 15 mg ertugliflozino dozę vartojusiems pacientams).

Papildomų VERTIS CV tyrimų duomenimis, kai ertugliflozino buvo paskirta prie gydymo insulinu kartu su metforminu arba be jo, dokumentuotos hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo 39,4 %, 38,9 % ir 37,5 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse. Kai ertugliflozino buvo paskirta prie gydymo sulfonilurėjos preparatais, hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo 7,3 %, 9,3 % ir 4,2 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse. Kai ertugliflozino buvo paskirta prie gydymo metforminu ir sulfonilurėjos preparatais, hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo 20 %, 26,5 % ir 14,5 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse.

Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurių pagrindiniam gydymui buvo skiriama insulinų, sulfonilurėjos arba meglitinidų vaistinių preparatų, dokumentuotų hipoglikemijos atvejų dažnis buvo 36 %, 27 % ir 36 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebą vartojusiųjų grupėse (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Diabetinė ketoacidozė
VERTIS CV tyrimo duomenimis, ketoacidozės atvejų buvo nustatyta 19 (0,3 %) ertugliflozino vartojusių pacientų ir 2 (0,1 %) placebo vartojusiems pacientams. Kitų 7 ertugliflozino III fazės klinikinių tyrimų programos duomenimis, ketoacidozės atvejų nustatyta 3 (0,1 %) ertugliflozino vartojusiems pacientams ir 0 (0 %) palyginamųjų grupių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis bei su inkstais susiję reiškiniai
Pacientams, kuriems buvo skiriamas tęstinis gydymas ertugliflozinu, iš pradžių buvo nustatytas vidutinės kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas ir vidutinio aGFG sumažėjimas, tačiau paprastai šie pokyčiai buvo laikini. Pacientams, kuriems tyrimų pradžioje buvo nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pastebėti didesni vidutinių šių rodiklių reikšmių pokyčiai, kurie 26-ąją savaitę nepagerėjo iki pradinių reikšmių; šie pokyčiai išnyko nutraukus gydymą.

VERTIS CV tyrimo duomenimis, gydymas ertugliflozinu buvo susijęs su iš pradžių sumažėjusiu vidutiniu aGFG rodmeniu (6-ąją savaitę aGFG skirtumas buvo -2,7, -3,8 ir -0,4 ml/min./1,73 m^2 atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse), o vėliau šie rodmenys grįžo iki pradinių verčių. Ilgalaikis tęstinis gydymas ertugliflozinu buvo susijęs su lėtesniu aGFG rodmens mažėjimu, lyginant su placebo grupe (iki 260-osios savaitės).

VERTIS CV tyrimo duomenimis, su inkstais susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., ūminės inkstų pažaidos, inkstų funkcijos sutrikimo, ūminio prerenalinio nepakankamumo) pasireiškimo dažnis bendrojoje tyrimo populiacijoje buvo 4,2 %, 4,3 % ir 4,7 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse, o šis dažnis pacientams, kuriems aGFG buvo nuo 30 iki

mažiau kaip 60 ml/min./1,73 m^2, buvo 9,7 %, 10 % ir 10,2 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse.

Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos
Apibendrintais trijų placebu kontroliuojamų tyrimų duomenimis, grybelių sukeltų moteriškųjų lytinių organų infekcijų (pvz., lytinių organų kandidozės, grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos, makšties infekcijos, vulvito, išorinių lytinių organų ir makšties kandidozės, grybelių sukeltos išorinių lytinių organų ir makšties infekcijos, vulvovaginito) pasireiškė 9,1 %, 12 % ir 3 % moterų, kurios vartojo atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebą. Dėl pasireiškusių grybelių sukeltų lytinių organų infekcijų moterims tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prireikė nutraukti 0,6 % ir 0 % atitinkamai ertugliflozino ir placebo vartojusių pacienčių (žr. 4.4 skyrių).

Tų pačių tyrimų apibendrintais duomenimis, grybelių sukeltų vyriškųjų lytinių organų infekcijų (pvz., kandidozinio balanito, balanopostito, lytinių organų infekcijos, grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos) pasireiškė 3,7 %, 4,2 % ir 0,4 % vyrų, kurie vartojo atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebą. Grybelių sukeltų vyriškųjų lytinių organų infekcijų dažniau pasireiškė neapipjaustytiems vyrams. Dėl pasireiškusių grybelių sukeltų lytinių organų infekcijų vyrams tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prireikė nutraukti 0,2 % ir 0 % atitinkamai ertugliflozino ir placebo vartojusių pacientų. Retais atvejais buvo nustatyta fimozė ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos
VERTIS CV tyrimo duomenimis, šlapimo takų infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 12,2 %, 12 % ir 10,2 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse. Sunkių šlapimo takų infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 0,9 %, 0,4 % ir 0,8 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino, 15 mg ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupėse.

Kitų 7 ertugliflozino III fazės klinikinių tyrimų programos duomenimis, šlapimo takų infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 4 % ir 4,1 % 5 mg ir 15 mg ertugliflozino vartojusiųjų grupėse bei 3,9 % placebo grupėje. Daugelis reiškinių buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo. Nebuvo nustatyta nė vieno sunkaus atvejo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Segluromet perdozavimo atveju reikia pradėti taikyti įprastines palaikomąsias priemones (pvz., šalinti neabsorbuotą vaistinį preparatą iš virškinimo trakto, stebėti klinikinę būklę bei skirti palaikomąjį gydymą), kaip to reikalauja klinikinė paciento būklė.

Ertugliflozinas

Nenustatyta, kad ertugliflozinas sukeltų kokį nors toksinį poveikį sveikiems savanoriams asmenims per burną skiriant iki 300 mg vienkartines dozes ir 2 savaites skiriant kartotines dozes iki 100 mg per parą. Nebuvo nustatyta ūminių perdozavimo simptomų ir požymių. Ertugliflozino pašalinimas hemodializės būdu tirtas nebuvo.

Metforminas

Buvo nustatyta metformino hidrochlorido perdozavimo atvejų, įskaitant didesnių kaip 50 g kiekių suvartojimą. Pranešta, kad hipoglikemija pasireiškė maždaug 10 % atvejų, tačiau priežastinio ryšio su metformino hidrochlorido poveikiu nenustatyta. Nustatyta, kad pieno rūgšties acidozė pasireiškė

maždaug 32 % metformino perdozavimo atvejų (žr. 4.4 skyrių). Pieno rūgšties acidozės atveju būtina skubi medicininė pagalba, todėl pacientas turi būti gydomas ligoninėje. Metforminas pašalinamas dializės būdu, o jo klirensas yra iki 170 ml/min., kai paciento hemodinamika yra gera. Todėl hemodializė gali būti naudinga šalinant paciento organizme susikaupusį metforminą, kai įtariamas perdozavimas metforminu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – diabetui gydyti skiriami vaistai, geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD23.

Veikimo mechanizmas

Segluromet sudėtyje yra du gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą ir tokiu būdu pagerina glikemijos kontrolę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams: ertugliflozinas yra SGLT2 inhibitorius, o metformino hidrochloridas priklauso biguanidų klasei.

Ertugliflozinas

SGLT2 yra svarbiausiasis nešiklis, atsakingas už filtruotos gliukozės reabsorbciją iš kanalėlių spindžio atgal į kraujotaką. Ertugliflozinas yra stiprus, selektyvus ir grįžtamasis SGLT2 inhibitorius. Slopindamas SGLT2 veikimą, ertugliflozinas sumažina filtruotos gliukozės reabsorbciją inkstuose, sumažina gliukozės slenkstį inkstuose ir tokiu būdu didina gliukozės ekskreciją su šlapimu.

Metforminas

Metforminas yra gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis vaistinis preparatas, kuris gerina gliukozės toleravimą 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, mažindamas tiek pradinį, tiek po valgio padidėjusį gliukozės kiekį plazmoje. Jo farmakologinis veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų grupių poveikio. Metforminas mažina gliukozės susidarymą kepenyse, lėtina gliukozės absorbciją žarnyne ir gerina audinių jautrumą insulinui, tokiu būdu didindamas gliukozės įsisavinimą ir suvartojimą audiniuose. Skirtingai nei sulfonilurėjos vaistiniai preparatai, metforminas nesukelia hipoglikemijos nei 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, nei sveikiems asmenims, išskyrus ypatingas sąlygas (žr. 4.5 skyrių), o taip pat nesukelia hiperinsulinemijos. Gydant metforminu insulino sekrecija nepakinta, tuo tarpu insulino koncentracija nevalgius bei visos dienos insulino kiekis plazmoje iš tikrųjų gali sumažėti.

Farmakodinaminis poveikis

Ertugliflozinas

Gliukozės ekskrecija su šlapimu ir šlapimo tūris
Skiriant vienkartines ir kartotines ertugliflozino dozes sveikiems savanoriams asmenims ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausantis su šlapimu ekskretuojamos gliukozės kiekio padidėjimas. Nuo dozės priklausomo atsako farmakodinamikos modeliavimas rodo, kad 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes pasireiškia beveik maksimali gliukozės ekskrecija su šlapimu, t. y., pasireiškia atitinkamai 87 % ir 96 % slopinimas nuo didžiausiųjų verčių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tiek glikemijos kontrolės pagerėjimas, tiek ir sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis ir mirtingumo nuo jų sumažėjimas yra sudėtinės 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų gydymo dalys.

Poveikis glikemijos kontrolei

Ertugliflozino ir metformino derinio veiksmingumas glikemijos kontrolei ir saugumas buvo ištirti atlikus 4 daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebu ar veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotus, III fazės klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 3 643 pacientai, sirgę 2 tipo diabetu. Šių keturių klinikinių tyrimų duomenimis, pacientų pasiskirstymas pagal rases buvo toks: nuo 66,2 % iki 80,3 % buvo baltaodžių, nuo 10,6 % iki 20,3 % azijiečių, nuo 1,9 % iki 10,3 % juodaodžių ir nuo 4,5 % iki 7,4 % kitų rasių pacientų. Ispaniškosios ar Lotynų Amerikos kilmės pacientai sudarė nuo 15,6 % iki 34,5 % tirtosios populiacijos. Vidutinis pacientų amžius šių keturių tyrimų duomenimis buvo nuo 55,1 metų iki 59,1 metų (svyravo nuo 21 metų iki 86 metų); nuo 15,6 % iki 29,9 % pacientų buvo ≥ 65 metų, o nuo 0,6 % iki 3,8 % jų buvo ≥ 75 metų.

Ertugliflozino skyrimas papildomam gydymui kartu su metforminu
Iš viso 621 pacientas, kuriam buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriam glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant monoterapiją metforminu (≥ 1 500 mg per parą), dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, placebu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti kartu su metforminu skiriamo ertugliflozino veiksmingumą bei saugumą. Pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebas kartą per parą, kartu tęsiant ankstesnį gydymą metforminu (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Placebu kontroliuoto ertugliflozino derinio su metforminu tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg	**Ertugliflozinas 15 mg**	**Placebas**
HbA1c (%)	**N = 207**	**N = 205**	**N = 209**
Pradinis (vidurkis)	8,1	8,1	8,2
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis†)	-0,7	-0,9	-0,0
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis†, 95 % PI)	-0,7‡ (-0,9; -0,5)	-0,9‡ (-1,1; -0,7)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	73 (35,3)§	82 (40,0)§	33 (15,8)
Kūno svoris (kg)	**N = 207**	**N = 205**	**N = 209**
Pradinis (vidurkis)	84,9	85,3	84,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis†)	-3,0	-2,9	-1,3
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis†, 95 % PI)	-1,7‡ (-2,2; -1,1)	-1,6‡ (-2,2; -1,0)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

† Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal laiką, anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus, pradinį aGFG, menopauzės buvimą, stratifikavimo veiksnius randomizacijos metu bei laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

‡ $p \leq 0,001$ lyginant su placebo poveikiu.

§ $p < 0,001$ lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Faktorinės analizės tyrimas skiriant ertugliflozino ir sitagliptino papildomam gydymui kartu su metforminu
Iš viso 1 233 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti 5 mg arba 15 mg ertugliflozino dozių, skiriamų kartu su 100 mg sitagliptino doze, veiksmingumą ir saugumą, lyginant su kiekvienu gydymo komponentu atskirai. Pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant monoterapiją metforminu (≥ 1 500 mg per parą), buvo atsitiktine tvarka priskirti vienai iš penkių tiriamųjų grupių su veikliuoju vaistiniu preparatu: skiriant 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozes, 100 mg sitagliptino arba 100 mg sitagliptino derinį kartu su 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozėmis; šių vaistinių preparatų buvo skiriama kartą per parą pacientams kartu tęsiant ankstesnį gydymą metforminu (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Faktorinės analizės tyrimo, vertinusio ertugliflozino ir sitagliptino derinio poveikį, jų skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu bei lyginant su kiekvienu gydymo komponentu atskirai, rezultatai po 26 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg	**Ertugliflozinas 15 mg**	**Sitagliptinas 100 mg**	**Ertugliflozinas 5 mg + Sitagliptinas 100 mg**	**Ertugliflozinas 15 mg + Sitagliptinas 100 mg**
HbA1c (%)	**N = 250**	**N = 248**	**N = 247**	**N = 243**	**N = 244**
Pradinis (vidurkis)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis†)	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Skirtumas nuo sitagliptino (MK vidurkis†, 95 % PI)					
Ertugliflozinas 5 mg				-0,4‡ (-0,6; -0,3)	-0,5‡ (-0,6; -0,3)
Ertugliflozinas 15 mg				-0,5‡ (-0,6; -0,3)	-0,4‡ (-0,6; -0,3)
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3)§	120 (49,2)§
Kūno svoris (kg)	**N = 250**	**N = 248**	**N = 247**	**N = 243**	**N = 244**
Pradinis (vidurkis)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis†)	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Skirtumas nuo sitagliptino (MK vidurkis†, 95 % PI)				-1,8‡ (-2,5; -1,2)	-2,3‡ (-2,9; -1,6)

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.
† Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal laiką, pradinį aGFG ir laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.
‡ p < 0,001 lyginant su palyginamąja grupe.
§ p < 0,001 lyginant su atitinkamomis ertugliflozino ar sitagliptino dozėmis (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Ertugliflozino skyrimas papildomam gydymui kartu su metformino ir sitagliptino deriniu
Iš viso 463 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant metformino (≥ 1 500 mg per parą) bei 100 mg sitagliptino dozės kartą per parą derinį, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, placebu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ertugliflozino veiksmingumą bei saugumą. Pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebas kartą per parą, kartu tęsiant ankstesnį gydymą metformino bei sitagliptino deriniu (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Papildomam gydymui paskirto ertugliflozino kartu su metformino ir sitagliptino deriniu tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg	Ertugliflozinas 15 mg	Placebas
HbA1c (%)	**N = 156**	**N = 153**	**N = 153**
Pradinis (vidurkis)	8,1	8,0	8,0
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis[†])	-0,8	-0,9	-0,1
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis[†], 95 % PI)	-0,7[‡] (-0,9; -0,5)	-0,8[‡] (-0,9; -0,6)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	50 (32,1)[§]	61 (39,9)[§]	26 (17,0)
Kūno svoris (kg)	**N = 156**	**N = 153**	**N = 153**
Pradinis (vidurkis)	87,6	86,6	86,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis[†])	-3,3	-3,0	-1,3
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis[†], 95 % PI)	-2,0[‡] (-2,6; -1,4)	-1,7[‡] (-2,3; -1,1)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal laiką, anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus, pradinį aGFG ir laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

[‡] $p \leq 0,001$ lyginant su placebo poveikiu.

[§] $p < 0,001$ lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, lyginant ertugliflozino ir glimepirido poveikius, jų skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu

Iš viso 1 326 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant monoterapiją metforminu, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 52 savaičių trukmės, veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti kartu su metforminu skiriamo ertugliflozino veiksmingumą bei saugumą. Pacientai, kurie jau vartojo metformino monoterapiją (≥ 1 500 mg per parą), buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba glimepirido kartą per parą, kartu tęsiant ankstesnį gydymą metforminu. Glimepirido buvo pradedama skirti po 1 mg per parą ir jo dozė buvo laipsniškai didinama iki didžiausios 6 mg ar 8 mg per parą dozės (priklausomai nuo kiekvienoje šalyje patvirtintos didžiausios jo dozės) arba iki didžiausios toleruotos dozės, arba glimepirido dozė buvo laipsniškai mažinama siekiant išvengti hipoglikemijos arba ją koreguoti. Vidutinė glimepirido paros dozė buvo 3 mg (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuoto tyrimo, lyginusio ertugliflozino ir glimepirido poveikį, jų skiriant papildomam gydymui pacientams, kurių glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama vartojant metformino, rezultatai po 52 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg	Ertugliflozinas 15 mg	Glimepiridas
HbA1c (%)	**N = 448**	**N = 440**	**N = 437**
Pradinis (vidurkis)	7,8	7,8	7,8
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis†)	-0,6	-0,6	-0,7
Skirtumas nuo glimepirido (MK vidurkis†, 95 % PI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1‡ (-0,0; 0,2)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Kūno svoris (kg)	**N = 448**	**N = 440**	**N = 437**
Pradinis (vidurkis)	87,9	85,6	86,8
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis†)	-3,0	-3,4	0,9
Skirtumas nuo glimepirido (MK vidurkis†, 95 % PI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3§ (-4,8; -3,8)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

† Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal laiką, anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus, pradinį aGFG bei laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

‡ Ne prastesnis poveikis yra apibrėžiamas, kai vidurkių skirtumo dvikrypčio 95 % pasikliautinojo intervalo (PI) viršutinė riba yra mažesnė kaip 0,3 %.

§ $p < 0,001$ lyginant su glimepirido poveikiu.

Ertugliflozino skyrimas papildomam gydymui derinyje su insulinu (kartu su metforminu arba be jo)
18 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, placebu kontroliuoto, papildomo poveikio glikemijai VERTIS CV tyrimo metu iš viso 1 065 pacientams, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo diagnozuota aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga, kuriems buvo nepakankama glikemijos kontrolė (hemoglobino A1c [HbA1c] rodmuo tarp 7 % ir 10,5 %) bei kuriems pagrindiniam gydymui buvo skiriama ≥ 20 vienetų per parą insulino (59 % pacientų kartu buvo skiriama ≥ 1 500 mg per parą metformino), atsitiktine tvarka buvo paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebas kartą per parą (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Papildomam gydymui paskirto ertugliflozino derinio su insulinu (kartu su metforminu arba be jo) 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams tyrimo rezultatai po 18 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg	Ertugliflozinas 15 mg	Placebas
HbA1c (%)	**N = 348**	**N = 370**	**N = 347**
Pradinis (vidurkis)	8,4	8,4	8,4
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis[†])	-0,8	-0,8	-0,2
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis[†], 95 % PI)	-0,6[‡] (-0,7; -0,4)	-0,6[‡] (-0,8; -0,5)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	72 (20,7)[§]	78 (21,1)[§]	37 (10,7)
Kūno svoris (kg)	**N = 348**	**N = 370**	**N = 347**
Pradinis (vidurkis)	93,8	92,1	93,3
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis[†])	-1,9	-2,1	-0,2
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis[†], 95 % PI)	-1,6[‡] (-2,1; -1,1)	-1,9[‡] (-2,4; -1,4)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal laiką, insulino rodmens stratifikavimo veiksnį, pradinį aGFG ir laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

[‡] $p < 0,001$ lyginant su placebo poveikiu.

[§] $p < 0,001$ lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Ertugliflozino skyrimas papildomam gydymui derinyje su metforminu ir sulfonilurėjos preparatais
18 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, placebu kontroliuoto, papildomo poveikio glikemijai VERTIS CV tyrimo metu iš viso 330 pacientų, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo diagnozuota aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga, kuriems buvo nepakankama glikemijos kontrolė (HbA1c rodmuo tarp 7 % ir 10,5 %) bei kuriems pagrindiniam gydymui buvo skiriama ≥ 1 500 mg per parą metformino dozė bei sulfonilurėjos preparatas, atsitiktine tvarka buvo paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebas kartą per parą (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Papildomam gydymui paskirto ertugliflozino kartu su metforminu ir sulfonilurėjos preparatu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams tyrimo rezultatai po 18 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg	Ertugliflozinas 15 mg	Placebas
HbA1c (%)	**N = 100**	**N = 113**	**N = 117**
Pradinis (vidurkis)	8,4	8,3	8,3
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis[†])	-0,9	-1,0	-0,2
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis[†], 95 % PI)	-0,7[‡] (-0,9; -0,4)	-0,8[‡] (-1,0; -0,5)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	37 (37,0)[§]	37 (32,7)[§]	15 (12,8)
Kūno svoris (kg)	**N = 100**	**N = 113**	**N = 117**
Pradinis (vidurkis)	92,1	92,9	90,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis[†])	-2,0	-2,4	-0,5
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis[†], 95 % PI)	-1,6[‡] (-2,3; -0,8)	-1,9[‡] (-2,6; -1,2)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal laiką, pradinį aGFG ir laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

[‡] $p < 0,001$ lyginant su placebo poveikiu.

[§] $p < 0,001$ lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius
Trijų placebu kontroliuojamų tyrimų duomenimis, skiriant ertugliflozino buvo nustatytas statistiškai reikšmingas gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (GKPN) rodmens sumažėjimas. Skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes, pagal placebo poveikį koreguotasis GKPN rodmens sumažėjimas buvo atitinkamai 1,92 mmol/l ir 2,44 mmol/l (skiriant monoterapiją), 1,48 mmol/l ir 2,12 mmol/l (skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu) bei 1,40 mmol/l ir 1,74 mmol/l (skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu ir sitagliptinu).

Paskyrus ertugliflozino ir sitagliptino derinį bei tęsiant ankstesnį gydymą metforminu, buvo nustatytas reikšmingai didesnis GKPN rodmens sumažėjimas, lyginant su vien sitagliptino ar vien ertugliflozino poveikiu. Paskyrus 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozių bei sitagliptino derinį, buvo nustatytas didėjančio pobūdžio GKPN rodmens sumažėjimas, atitinkamai, 0,46 mmol/l ir 0,65 mmol/l, lyginant su vien ertugliflozino poveikiu, bei 1,02 mmol/l ir 1,28 mmol/l, lyginant su vien sitagliptino poveikiu.

Veiksmingumas pacientams, kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo ≥ 9 %
Ertugliflozino derinio su metforminu tyrimo su pacientais, kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo 7-10,5 %, duomenimis nustatyta, kad tame tiriamųjų asmenų pogrupyje, kurių pradinis HbA1c rodmuo buvo ≥ 9 %, tyrimo metu buvo pasiektas pagal placebo poveikį koreguotasis HbA1c rodmens sumažėjimas 1,31 % ir 1,43 % atitinkamai vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes.

Tyrimo su pacientais, kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant metformino ir kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo 7,5-11 %, duomenimis nustatyta, kad tame tiriamųjų asmenų pogrupyje, kurių pradinis HbA1c rodmuo buvo ≥ 10 %, skiriant 5 mg arba 15 mg ertugliflozino derinį kartu su sitagliptinu, HbA1c rodmuo sumažėjo atitinkamai 2,35 % ir 2,66 %, lyginant su 2,10 %, 1,30 % ir 1,82 % sumažėjimu atitinkamai skiriant vien 5 mg ertugliflozino, vien 15 mg ertugliflozino ir vien sitagliptino.

Kraujospūdis
Skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes papildomam gydymui kartu su metforminu, nustatytas statistiškai reikšmingas pagal placebo poveikį koreguotas sistolinio kraujospūdžio (SKS) sumažėjimas atitinkamai 3,7 mmHg ir 4,5 mmHg. Skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes papildomam gydymui kartu su metforminu ir sitagliptinu, nustatytas statistiškai reikšmingas pagal placebo poveikį koreguotas SKS sumažėjimas atitinkamai 2,9 mmHg ir 3,9 mmHg.

52 savaičių trukmės veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuoto tyrimo metu, kai poveikis buvo lyginamas su glimepiridu, nustatyta, kad skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes SKS sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo atitinkamai 2,2 mmHg ir 3,8 mmHg, o glimepirido vartojusiems asmenims SKS nuo pradinių reikšmių padidėjo 1,0 mmHg.

Pogrupių analizė
2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams vartojant ertugliflozino ir metformino derinio, kliniškai reikšmingas HbA1c rodmenų sumažėjimas buvo nustatytas visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių, lytį, rasę, etninę grupę, geografinį regioną, pradinį kūno masės indeksą (KMI), pradinį HbA1c ir 2 tipo cukrinio diabeto trukmę.

Širdies ir kraujagyslių išeitys

Ertugliflozino poveikis širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikai suaugusiems pacientams, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir kuriems buvo diagnozuota aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga, buvo ištirtas atlikus VERTIS CV tyrimą. Tai buvo daugiacentris, daugelyje šalių atliktas, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuotas, į reiškinius orientuotas tyrimas. Jo metu buvo lyginama rizika patirti didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sutrikimų (angl. *major adverse cardiovascular event, MACE*) tarp ertugliflozino ir placebo vartojusiųjų grupių, kai pastarųjų preparatų buvo paskirta papildomam gydymui kartu su įprastiniais diabeto bei aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos gydymo metodais.

Į tyrimą buvo įtraukti ir atsitiktine tvarka į grupes suskirstyti iš viso 8 246 pacientai (placebo grupėje N = 2 747, 5 mg ertugliflozino dozės grupėje N = 2 752, 15 mg ertugliflozino dozės grupėje N = 2 747). Pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 3 metai. Jų vidutinis amžius buvo 64 metai, o maždaug 70 % pacientų buvo vyrai.

Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams tyrimo pradžioje buvo nepakankamai kontroliuojamas 2 tipo cukrinis diabetas (HbA1c rodmuo buvo 7 % ar didesnis). Vidutinė 2 tipo cukrinio diabeto trukmė buvo 13 metų, vidutinė HbA1c rodmens reikšmė tyrimo pradžioje buvo 8,2 %, o vidutinė aGFG rodmens reikšmė buvo 76 ml/min./1,73 m^2. Prieš įtraukiant į tyrimą pacientai buvo gydomi vienu (32 %) arba keliais (67 %) vaistiniais preparatais nuo diabeto, įskaitant metforminą (76 %), insuliną (47 %), sulfonilurėjos preparatus (41 %), dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius (11 %) ir į gliukagoną panašaus peptido-1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) receptorių agonistus (3 %).

Beveik visiems pacientams (99 %) prieš įtraukiant į tyrimą buvo nustatyta aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga. Maždaug 24 % pacientų jau buvo nustatytas širdies nepakankamumas. Pagrindinė VERTIS CV tyrimo vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo MACE (mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto (MI) ar nemirtino insulto) reiškinio pasireiškimo.

Vertinant MACE reiškinius, nustatyta, kad ertugliflozinui būdingas ne prastesnis poveikis nei placebo grupėje (žr. 8 lentelę). Atskirose 5 mg ir 15 mg vaistinio preparato dozių grupėse nustatyti rezultatai atitiko apibendrintus abejų dozių rezultatus.

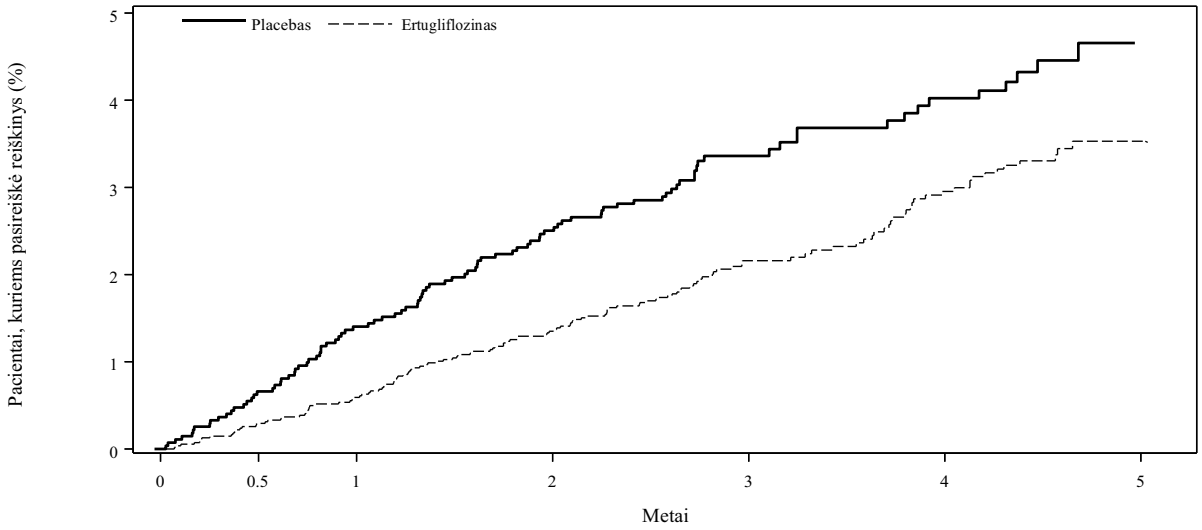
Ertugliflozino vartojusiems pacientams hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo dažnis buvo mažesnis nei vartojusiesiems placebo (žr. 8 lentelę ir 1 pav.).

8 lentelė. MACE ir atskirų šio rodmens reiškinių bei hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo atvejų analizė remiantis VERTIS CV tyrimo duomenimis*

Vertinamoji baigtis†	Placebas (N = 2 747)		Ertugliflozinas (N = 5 499)		Rizikos santykis, lyginant su placebu (PI)‡
	N (%)	Reiškinio dažnis (per 100 paciento metų)	N (%)	Reiškinio dažnis (per 100 paciento metų)	
MACE (mirtis dėl ŠKS, nemirtinas MI ar nemirtinas insultas)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Nemirtinas MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Nemirtinas insultas	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Mirtis dėl ŠKS	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizavimas dėl širdies nepakankamumo#	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N – pacientų skaičius, PI – pasikliautinasis intervalas, ŠKS – širdies ir kraujagyslių sutrikimai, MI – miokardo infarktas.
* Ketintų gydyti pacientų populiacijos analizė.
† MACE įvertintas tiriamiesiems asmenims, kurie suvartojo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę, bei asmenims, kurie nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prieš tyrimo pabaigą; reiškiniai, kurie pasireiškė praėjus daugiau kaip 365 dienoms po paskutinės tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo, įtraukti nebuvo. Kitos vertinamosios baigtys įvertintos įtraukus visų randomizuotų pacientų ir visų reiškinių, pasireiškusių bet kuriuo metu nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo iki paskutinio kontakto datos, duomenis. Kiekvienai vertinamajai baigčiai buvo analizuojamas bendrasis pirmą kartą įvykusių reiškinių skaičius.
‡ MACE analizei pateikiamas 95,6 % PI, kitoms vertinamosioms baigtims pateikiamas 95 % PI.
# Statistinis patikimumas neįvertintas, kadangi baigtis nebuvo įtraukta į iš anksto apibrėžtą nuoseklią testavimo procedūrą.

1 pav. Laikas iki pirmojo hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo atvejo



Pacientai, kuriems yra rizika							
Placebas	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Abi ertugliflozino dozės	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Segluromet tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant 2 tipo cukrinį diabetą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Segluromet

Nustatyta, kad Segluromet yra biologiškai ekvivalentiškas kartu vartojamoms atitinkamų dozių ertugliflozino ir sitagliptino tabletėms.

Ertugliflozinas

Bendroji informacija

Farmakokinetinės ertugliflozino savybės sveikiems savanoriams asmenims ir 2 tipo diabetu sergantiems pacientams yra panašios. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatytos AUC ir C_{max} plazmoje vidutinės reikšmės buvo, atitinkamai, 398 ng·val./ml ir 81 ng/ml, skiriant 5 mg ertugliflozino dozę kartą per parą, bei, atitinkamai, 1 193 ng·val./ml ir 268 ng/ml, skiriant 15 mg ertugliflozino dozę kartą per parą. Ertugliflozino skiriant kartą per parą pusiausvyrinė apykaita pasiekiama po 4-6 dienų. Ertugliflozinui nebūdinga nuo laiko priklausoma farmakokinetika, o skiriant kartotines dozes plazmoje jo susikaupia iki 10-40 %.

Absorbcija

Suvartojus per burną vienkartinę 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę nevalgius, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro po 1 valandos nuo dozės vartojimo (laiko iki didžiausiosios koncentracijos plazmoje susidarymo [T_{max}] mediana). Ertugliflozino C_{max} ir AUC rodmenys plazmoje didėja proporcingai dozei, skiriant vienkartines dozes nuo 0,5 mg iki 300 mg bei skiriant kartotines

dozes nuo 1 mg iki 100 mg. Absoliutusis geriamojo ertugliflozino biologinis prieinamumas, nustatytas skiriant 15 mg dozę, yra maždaug 100 %.

Ertugliflozino skiriant kartu su daug riebalų turinčiu ir labai kaloringu maistu bei lyginant su farmakokinetika nevalgius, ertugliflozino C_{max} rodmuo sumažėja 29 %, o T_{max} rodmuo pailgėja 1 valanda, tačiau tai neįtakoja AUC rodmens. Nustatytoji maisto įtaka ertugliflozino farmakokinetikai nėra laikoma kliniškai reikšminga, todėl ertugliflozino galima vartoti valgio metu arba nevalgius. III fazės klinikinių tyrimų metu ertugliflozino buvo skiriama neatsižvelgiant į maistą.

Skiriant Segluromet tablečių, labai riebaus maisto įtaka ertugliflozino ir metformino farmakokinetikai yra panaši kaip ir vartojant atskirų veikliųjų medžiagų tablečių nustatytoji maisto įtaka. Maistas neturėjo reikšmingos įtakos ertugliflozino ar metformino AUC_{inf} rodmenims, tačiau vidutinė ertugliflozino C_{max} reikšmė sumažėjo maždaug 41 %, o vidutinė metformino C_{max} reikšmė sumažėjo maždaug 29 %, lyginant su šiomis reikšmėmis, nustatytomis vaistinio preparato vartojant nevalgius.

Ertugliflozinas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) nešiklių substratas.

Pasiskirstymas

Į veną suleidus vaistinio preparato dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nustatytas vidutinis ertugliflozino pasiskirstymo tūris buvo 86 litrai. Ertugliflozino prisijungimo prie plazmos baltymų rodiklis yra 93,6 % ir jis nepriklauso nuo ertugliflozino koncentracijos plazmoje. Prisijungimas prie plazmos baltymų pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingai nepakinta. Ertugliflozino koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,66.

Ertugliflozinas *in vitro* nėra organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporters – OAT1, OAT3*), organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporters – OCT1, OCT2*) arba organinius anijonus pernešančių polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptides – OATP1B1, OATP1B3*) substratas.

Biotransformacija

Pagrindinis ertugliflozino klirenso mechanizmas yra jo metabolizmas. Svarbiausias ertugliflozino metabolizmo mechanizmas yra UGT1A9 ir UGT2B7 katalizuojama O-gliukuronizacija į du gliukuronidus, kurie yra farmakologiškai neaktyvūs, kai susidaro kliniškai reikšmingos jų koncentracijos. CYP fermentų katalizuojamas ertugliflozino metabolizmas (oksidacija) yra minimalus (12 %).

Eliminacija

Į veną suleidus 100 µg ertugliflozino dozę, vidutinis sisteminis klirensas iš plazmos buvo 11 l/val. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, apskaičiuotasis vidutinis pusinės eliminacijos laikas 2 diabetu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, buvo 17 valandų. Per burną paskyrus [^{14}C]-ertugliflozino tirpalo sveikiems savanoriams asmenims, atitinkamai maždaug 41 % ir 50 % su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo buvo aptinkama išmatose ir šlapime. Tik 1,5 % paskirtosios dozės buvo pašalinama nepakitusio ertugliflozino pavidalu su šlapimu ir 34 % dozės buvo pašalinama nepakitusio ertugliflozino pavidalu su išmatomis; greičiausiai tai susiję su gliukuronidų metabolitų ekskrecija su tulžimi ir vėlesne jų hidrolize iki pirminės medžiagos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija
I fazės klinikinės farmakologijos tyrimo su 2 tipo diabetu sirgusiais pacientais, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (nustatytas pagal aGFG), duomenimis, paskyrus vienkartinę 15 mg ertugliflozino dozę jo AUC rodmuo vidutiniškai padidėjo ≤ 1,7 karto, lyginant su tiriamaisiais asmenimis, kurių inkstų funkcija normali. Šis ertugliflozino AUC

rodmens padidėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Kliniškai reikšmingų ertugliflozino C_{max} rodmens skirtumų tarp įvairių pacientų grupių su skirtinga inkstų funkcija nenustatyta. Gliukozės ekskrecijos su šlapimu per 24 valandas rodmuo mažėjo didėjant inkstų funkcijos sutrikimo sunkumui (žr. 4.4 skyrių). Ertugliflozino jungimasis prie plazmos baltymų pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų funkcija, nepakito.

Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), ertugliflozino ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Ertugliflozino AUC rodmuo sumažėjo maždaug 13 %, o C_{max} rodmuo sumažėjo maždaug 21 %, lyginant su tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali. Šis ertugliflozino ekspozicijos sumažėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Neturima klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją (sunkus) kepenų funkcijos sutrikimas. Ertugliflozino jungimasis prie plazmos baltymų pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nepakito.

Vaikų populiacija
Ertugliflozino tyrimų su vaikais neatlikta.

Amžiaus, kūno svorio, lyties ir rasės įtaka
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, kūno svoris, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos ertugliflozino farmakokinetikai.

Vaistų sąveika

Ertugliflozino tyrimai in vitro
Tyrimų *in vitro* duomenimis, ertugliflozinas ir ertugliflozino gliukuronidai neslopino ar nedeaktyvavo CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ar 3A4 fermentų, taip pat neindukavo CYP 1A2, 2B6 ar 3A4 fermentų. Ertugliflozinas ir ertugliflozino gliukuronidai *in vitro* neslopino UGT 1A6, 1A9 ar 2B7 fermentų aktyvumo. Ertugliflozinas *in vitro* buvo silpnas UGT 1A1 ir 1A4 fermentų inhibitorius, esant didesnėms, visgi kliniškai nereikšmingoms, jo koncentracijoms. Ertugliflozino gliukuronidai šių izofermentų neveikė. Apibendrinant, nesitikima, kad ertugliflozinas galėtų veikti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos eliminuoja išvardyti fermentai, farmakokinetiką.

Ertugliflozinas ar ertugliflozino gliukuronidai *in vitro* reikšmingai neslopina P-gp, OCT2, OAT1 ar OAT3 nešiklių arba OATP1B1 ir OATP1B3 pernešančių polipeptidų, kai susidaro kliniškai reikšmingos jų koncentracijos. Apibendrinant, nesitikima, kad ertugliflozinas galėtų veikti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratais, farmakokinetiką.

Metforminas

Absorbcija

Absoliutus metformino hidrochlorido 500 mg tabletės biologinis prieinamumas, vaistinio preparato suvartojus nevalgius, yra maždaug 50-60 %. Tyrimų metu per burną paskyrus vienkartines metformino hidrochlorido tablečių dozes nuo 500 mg iki 1 500 mg ir nuo 850 mg iki 2 550 mg nustatyta, kad didinant dozę poveikis proporcingai dozei nedidėja. Tai pasireiškia labiau dėl sumažėjusios absorbcijos, o ne dėl pakitusios eliminacijos. Jei vartojamos klinikinės dozės ir dozavimo intervalai yra įprastiniai, pusiausvyrinė metformino koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 24-48 valandas ir paprastai būna mažesnė nei 1 µg/ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, net vartojant didžiausią dozę, didžiausioji metformino koncentracija kraujo plazmoje neviršijo 5 µg/ml.

Maistas mažina ir šiek tiek lėtina metformino absorbciją. Nustatyta, kad išgėrus vieną 850 mg metformino tabletę valgio metu, vidutinė jo C_{max} yra maždaug 40 % mažesnė, 25 % sumažėja AUC rodmuo ir 35 minutėmis pailgėja T_{max} rodmuo, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais tokio pat stiprumo tabletę vartojant nevalgius. Ar šie pokyčiai yra kliniškai reikšmingi, nežinoma.

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad išgėrus vieną 850 mg metformino hidrochlorido tabletę, tariamas metformino pasiskirstymo tūris (V/F) yra vidutiniškai 654 ± 358 l. Metforminas prie plazmos baltymų beveik nesijungia. Metforminas prasiskverbia į eritrocitus.

Biotransformacija

Metforminas šalinamas su šlapimu nepakitęs. Žmogaus organizme jokių metformino metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

Vaistinio preparato klirensas inkstuose yra maždaug 3,5 karto didesnis nei kreatinino klirensas, o tai rodo, kad inkstų kanalėlių sekrecija yra svarbiausias metformino eliminacijos būdas. Vaistinio preparato pavartojus per burną, maždaug 90 % absorbuoto metformino pašalinama pro inkstus per pirmąsias 24 valandas, o pusinės eliminacijos iš plazmos laikotarpis yra maždaug 6,2 valandos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija
Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, metformino pusinės eliminacijos iš plazmos ir kraujo laikotarpis pailgėja, o klirensas inkstuose sumažėja proporcingai aGFG rodmens sumažėjimui (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientams, kuriems yra kepenų nepakankamumas, metformino farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

Amžiaus, kūno svorio, lyties ir rasės įtaka
Riboti kontroliuojamų metformino farmakokinetikos tyrimų su sveikais senyvais asmenimis duomenys rodo, kad bendras metformino klirensas iš plazmos yra sumažėjęs, pusinės eliminacijos laikotarpis pailgėjęs, o C_{max} rodmuo padidėjęs, lyginant su sveikais jaunais asmenimis. Iš šių duomenų matyti, kad didėjant amžiui metformino farmakokinetikos savybių pokyčiai daugiausia yra nulemti pasikeitusios inkstų funkcijos.

Sveikiems asmenims ir 2 tipo diabetu sergantiems pacientams metformino farmakokinetikos rodikliai reikšmingai nesiskyrė, juos analizuojant pagal lytį. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su 2 tipo diabetu sergančiais pacientais duomenimis, gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis metformino poveikis vyriškosios ir moteriškosios lyties asmenims taip pat buvo panašus.

Tyrimų, vertinančių metformino farmakokinetikos rodiklius skirtingų rasių asmenims, neatlikta. Kontroliuojamų klinikinių metformino tyrimų su 2 tipo diabetu sergančiais pacientais duomenimis, gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis poveikis buvo panašus baltaodžių (n = 249), juodaodžių (n = 51) ir Lotynų Amerikos kilmės (n = 24) pacientų tarpe.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, ūminio toksinio poveikio, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Bendras toksinis poveikis

Ertugliflozinas

Buvo atlikti geriamųjų kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, vaistinio preparato skiriant atitinkamai iki 13 savaičių, 26 savaičių ir 39 savaičių laikotarpiais.

Toksinio poveikio požymiai, kurie vertinti kaip nepageidaujami, paprastai buvo stebimi susidarant tokioms vaistinio preparato ekspozicijoms, kurios buvo 77 kartus ar dar daugiau didesnės nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos (pagal AUC), susidarančios skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ) 15 mg per parą. Daugelis toksinio poveikio požymių atitiko farmakologinį vaistinio preparato poveikį ir buvo susiję su gliukozės praradimu su šlapimu; šie požymiai buvo sumažėję kūno svoris ir riebalinio kūno audinio kiekis, padidėjęs suėdamo maisto kiekis, viduriavimas, dehidratacija, sumažėjęs gliukozės kiekis serume ir padidėję kiti serumo rodikliai, atspindintys sustiprėjusius baltymų metabolizmą, gliukoneogenezę bei elektrolitų pusiausvyros pokyčius, taip pat šlapimo pokyčiai, pavyzdžiui, poliurija, gliukozurija ir kalciurija. Mikroskopiniai pokyčiai, susiję su gliukozurija ir (arba) kalciurija, buvo pastebėti tik graužikams; šie pokyčiai buvo tokie: inkstų kanalėlių išsiplėtimas, antinksčių žievės glomerulinės zonos hipertrofija (žiurkėms) ir padidėjęs kaulų akytosios medžiagos kiekis (žiurkėms). Nebuvo nustatyta kitokio nepageidaujamo toksinio poveikio požymių, išskyrus vėmimą, šunims, kuriems susidarė 379 kartus didesnė ekspozicija nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos (pagal AUC), susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą.

Kancerogeniškumas

Ertugliflozinas

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio pelėms tyrimo metu per burną į skrandį buvo skiriamos 5 mg/kg, 15 mg/kg ir 40 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės. Skiriant iki 40 mg/kg per parą dozes (kurios atitinka 41 kartą didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos pagal AUC rodmenį, susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą) su ertugliflozino poveikiu susijusių navikų susidarymo nepastebėta. 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo metu per burną į skrandį buvo skiriamos 1,5 mg/kg, 5 mg/kg ir 15 mg/kg per parą ertugliflozino dozės. Nustatyta tokių su ertugliflozino poveikiu susijusių navikų duomenų kaip padidėjęs gerybinės antinksčių medulinės feochromocitomos dažnis žiurkių patinams (skiriant 15 mg/kg per parą dozę). Šis poveikis buvo siejamas su angliavandenių malabsorbcija ir dėl to sutrikusia kalcio homeostaze; toks poveikis nėra vertinamas kaip žmonėms svarbi rizika. Dozė, kai dar nenustatoma navikų susidarymo (angl. *no-observed-effect level, NOEL*), buvo 5 mg/kg per parą (tai atitinka maždaug 16 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos, susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą).

Metforminas

Buvo atlikti ilgalaikio poveikio kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis (vaistinio preparato skyrimo trukmė buvo 104 savaitės) ir pelėmis (vaistinio preparato skyrimo trukmė buvo 91 savaitė), kai dozės buvo atitinkamai iki ir įskaitant 900 mg/kg per parą bei 1 500 mg/kg per parą. Šios abi dozės yra maždaug keturis kartus didesnės nei didžiausia rekomenduojama 2000 mg paros dozė žmogui, lyginant pagal kūno paviršiaus plotą. Nebuvo nustatyta kancerogeninio metformino poveikio požymių nei pelių patinams, nei patelėms. Taip pat nebuvo nustatyta navikus sukeliančių metformino savybių žiurkių patinams. Tačiau pastebėtas padidėjęs gerybinių gimdos stromos polipų atsiradimo dažnis žiurkių patelėms, kurioms buvo skiriama 900 mg/kg metformino dozė per parą.

Mutageniškumas

Ertugliflozinas

Atlikus mikroorganizmų grįžtamųjų mutacijų, *in vitro* citogenetinius (žmogaus limfocitų) bei *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimus buvo nustatyta, kad ertugliflozinas neturėjo mutageninio ar klastogeninio poveikio pasireiškiant jo metaboliniam aktyvumui ar jam nepasireiškiant.

Metforminas

Nebuvo nustatyta mutageninio metformino poveikio požymių atlikus šiuos tyrimus *in vitro*: *Ames* testą (*S. typhimurium*), genų mutacijų testą (su pelių limfomos ląstelėmis) ir chromosomų aberacijų testą

(su žmogaus limfocitais). *In vivo* atlikto pelių mikrobranduolių tyrimo rezultatai taip pat buvo neigiami.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Ertugliflozinas

Toksinio poveikio žiurkių vislumui ir jų embrionų vystymuisi tyrimo metu žiurkių patinams bei patelėms buvo skirtos 5 mg/kg, 25 mg/kg ir 250 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės. Skiriant 250 mg/kg per parą dozę jokio poveikio gyvūnų vislumui nenustatyta (ši dozė atitiko maždaug 386 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą, lyginant pagal AUC rodmenį). Ertugliflozinas neigiamai neveikė žiurkių ir triušių jauniklių vystymosi rodmenų, kai vaistinio preparato ekspozicija patelėms buvo atitinkamai 239 kartus ir 1 069 kartus didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Skiriant žiurkių patelėms toksišką dozę (250 mg/kg per parą), nustatyti mažesni jų vaisių gyvybingumo rodikliai ir dažnesni vidaus organų apsigimimai; šiuo atveju ekspozicija patelėms buvo 510 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, nustatytas sumažėjęs postnatalinis jauniklių augimas bei vystymasis, kai žiurkėms nuo 6-os gestacijos dienos iki 21-os laktacijos dienos buvo skiriamos ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės (jos atitiko 239 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį). Buvo stebimas abiejų lyčių jauniklių lytinio brendimo sulėtėjimas skiriant 250 mg/kg per parą dozę (ji atitiko 620 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą, lyginant pagal AUC rodmenį).

Kai ertugliflozino buvo skiriama žiurkių jaunikliams postnataliniame laikotarpyje nuo 21-os dienos iki 90-os dienos (šis laikotarpis atitiko vėlyvąjį antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrus, kai vystosi inkstai), buvo nustatyti padidėję inkstų svoriai, prasiplėtę inksto geldelė ir kanalėliai bei inkstų kanalėlių mineralizacija, kai ekspozicija gyvūnams buvo 13 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Buvo pastebėtas poveikis kaulams (trumpesnis šlaunikaulio ilgis, padidėjęs kaulų akytosios medžiagos kiekis šlaunikaulyje), o taip pat vėlesnis lytinis subrendimas, kai ekspozicija gyvūnams buvo 817 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Poveikiai inkstams ir kaulams nebuvo iki galo išnykę po 1 mėnesio trukmės laikotarpio neskiriant vaistinio preparato.

Metforminas

Nebuvo nustatyta metformino poveikio žiurkių patinų ar patelių vislumui, kai buvo skirtos iki 600 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės, kurios yra maždaug tris kartus didesnės nei didžiausia rekomenduojama paros dozė žmogui, lyginant pagal kūno paviršiaus plotą. Metforminas nepageidaujamai neveikė gyvūnų vystymosi, kai žiurkėms ir triušiams buvo skirtos iki 600 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės. Šios dozės atitinka maždaug 2 kartus ir 6 kartus didesnę ekspoziciją nei susidaro vartojant didžiausią rekomenduojamą 2000 mg paros dozę žmogui, lyginant pagal kūno paviršiaus plotą, atitinkamai, žiurkėms ir triušiams. Tiriant vaistinio preparato koncentraciją vaisiuose buvo nustatyta, kad metformino patekimui susidaro dalinis placentos barjeras.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Povidonas K29-32 (E1201)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Krospovidonas (E1202)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės ir Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E464)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės ir Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E464)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas (E903)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC/PA/Aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės, kuriose yra 14, 28, 56, 60, 168, 180 arba 196 plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės, kuriose yra 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. kovo 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. lapkričio 09 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/003 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/004 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/005 (60 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/006 (168 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/007 (180 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/029 (196 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg TARPINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

49 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/029

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/008 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/009 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/010 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/011 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/012 (60 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/013 (168 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/014 (180 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/030 (196 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg TARPINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

49 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/030

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/015 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/016 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/017 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/018 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/019 (60 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/020 (168 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/021 (180 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/031 (196 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg TARPINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

49 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/031

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/022 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/023 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/024 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/025 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/026 (60 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/027 (168 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1265/028 (180 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1265/032 (196 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg TARPINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

49 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1265/032

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinas, metformino hidrochloridas *(ertugliflozinum/metformini hydrochloridum)*

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Segluromet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Segluromet
3. Kaip vartoti Segluromet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Segluromet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Segluromet ir kam jis vartojamas

Kas yra Segluromet
Segluromet sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų – ertugliflozino ir metformino. Jos abi priklauso „geriamaisiais vaistais nuo diabeto“ vadinamų vaistų grupei. Tai yra per burną vartojami vaistai, skirti diabetui gydyti.

- Ertugliflozinas priklauso vaistų, kurie vadinami natrio ir gliukozės nešiklio-2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2, SGLT2*) inhibitoriais, grupei.
- Metforminas priklauso vaistų, kurie vadinami biguanidais, grupei.

Kam Segluromet vartojamas
- Segluromet sumažina cukraus kiekį kraujyje suaugusiems pacientams (18 metų ir vyresniems), kurie serga 2 tipo diabetu.
- Vaistas 2 tipo diabetu sergantiems pacientams taip pat gali padėti išvengti širdies nepakankamumo.
- Segluromet galima vartoti vietoje atskirų ertugliflozino ir metformino tablečių.
- Segluromet galima vartoti vieną arba kartu su kai kuriais kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais.
- Segluromet vartojimo metu reikia ir toliau laikytis dietos bei fiziškai mankštintis.

Kaip Segluromet veikia
- Ertugliflozinas veikia blokuodamas SGLT2 baltymą inkstuose. Dėl to cukrus iš kraujo yra pašalinamas su šlapimu.
- Metforminas veikia mažindamas cukraus (gliukozės) susidarymą kepenyse.

Kas yra 2 tipo diabetas?
2 tipo diabetas yra tokia būklė, kai organizme gaminama nepakankamai insulino arba organizme gaminamas insulinas veikia ne taip gerai, kaip turėtų. Dėl to Jūsų kraujyje padidėja cukraus kiekis. Kai

taip atsitinka, gali pasireikšti sunkių sveikatos sutrikimų, pavyzdžiui, širdies liga, inkstų liga, aklumas ir sutrikusi kraujotaka.

2. Kas žinotina prieš vartojant Segluromet

Segluromet vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija ertugliflozinui ar metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija arba Jums reikia atlikti dializės procedūras;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir Jums yra, pavyzdžiui, sunki hiperglikemija (padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas kūno svorio mažėjimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra tokia būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ir ji gali sukelti diabetinę prieškominę būklę. Jos simptomais gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu Jums yra sunki infekcija arba skysčių trūkumas organizme;
- jeigu neseniai patyrėte širdies smūgį arba Jums yra sunkių kraujotakos sutrikimų, tokių kaip šokas ar apsunkintas kvėpavimas;
- jeigu Jums yra sutrikusi kepenų funkcija;
- jeigu vartojate didelius kiekius alkoholio, arba reguliariai, arba retkarčiais (žr. poskyrį „Segluromet vartojimas su alkoholiu“).

Nevartokite Segluromet, jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, prieš pradėdami vartoti Segluromet.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pieno rūgšties acidozės rizika
Segluromet vartojimas gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač tuo atveju, jeigu Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. išsamesnę informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja tam tikros organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pavyzdžiui, kai yra ūminė sunki širdies liga).
Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų, jeigu:
- Jums diagnozuota genetiškai paveldima liga, pažeidžianti mitochondrijas (energiją gaminančius ląstelių komponentus), pvz., MELAS sindromas (mitochondrinė encefalopatija, miopatija, pieno rūgšties acidozė ir į insultą panašūs epizodai) arba iš motinos paveldimas diabetas ir kurtumas (MIDD).
- Pradėjus vartoti metforminą, Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: traukulių priepuolis, pablogėjo pažintiniai gebėjimai, sutriko kūno judesiai, atsirado simptomų, rodančių nervų pažeidimą (pvz., skausmas arba tirpimas), migrena ir kurtumas.

Trumpam nutraukite Segluromet vartojimą, jeigu Jums pasireiškia būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pavyzdžiui, stiprus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti Segluromet ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų, nes ši būklė gali sukelti komą.
Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti tokie:
- vėmimas,
- pilvo skausmas,
- raumenų mėšlungis,
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu,

- pasunkėjęs kvėpavimas,
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozė yra sutrikimas, kuris reikalauja skubios medicininės pagalbos ir kuris privalo būti gydomas ligoninėje.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Segluromet ir šio vaisto vartojimo metu, jeigu:
- Jums yra inkstų problemų. Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti Jūsų inkstų veiklą;
- Jums yra ar anksčiau buvo šlapimo takų infekcijų;
- Jums yra ar anksčiau buvo mieliagrybių sukelta makšties ar varpos infekcija;
- sergate 1 tipo diabetu. Segluromet negalima vartoti šiai ligai gydyti, kadangi šiems pacientams vaistas gali didinti diabetinės ketoacidozės pasireiškimo riziką;
- vartojate kitų vaistų nuo diabeto; vartojant tam tikrų vaistų yra didesnė tikimybė sumažėti cukraus kiekiui Jūsų kraujyje;
- Jums gali būti padidėjusi skysčių trūkumo organizme rizika (pavyzdžiui, jeigu vartojate šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų [diuretikų] ar kraujospūdį mažinančių vaistų arba jeigu esate vyresni kaip 65 metų). Pasitarkite dėl būdų, kaip galėtumėte išvengti skysčių trūkumo organizme;
- Jums greitai mažėja kūno svoris, pasireiškia pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, labai stiprus troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salsvas iškvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo skonio pojūtis burnoje arba pasikeitęs Jūsų šlapimo ar prakaito kvapas; visais šiais atvejais nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę. Šie simptomai gali būti vadinamosios „diabetinės ketoacidozės“ požymiais – tai diabetu sergantiesiems galinti pasireikšti būklė, atsirandanti dėl padidėjusio „ketoninių kūnų“ kiekio šlapime ar kraujyje (šiuos pokyčius galima nustatyti atlikus tyrimus). Diabetinės ketoacidozės atsiradimo rizika gali padidėti ilgai badaujant, be saiko vartojant alkoholio, pasireiškus skysčių trūkumui, staiga sumažinus insulino dozę arba padidėjus insulino poreikiui dėl atliekamos didelės apimties chirurginės operacijos ar sunkios ligos.

Svarbu reguliariai tikrinti savo pėdas ir laikytis visų kitų sveikatos priežiūros specialisto pateiktų pėdų priežiūros patarimų.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums tuo pat metu pasireikštų skausmas lyties organų srityje arba srityje tarp lyties organų ir išangės arba tos vietos taptų skausmingos, jos paraustų arba patintų, taip pat pradėtumėte karščiuoti arba pasijustumėte blogai. Šie simptomai gali būti retos, bet rimtos ar net grėsmę gyvybei keliančios infekcijos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu arba Fornjė gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, požymis. Fornjė gangreną būtina nedelsiant gydyti.

Kai šio vaisto vartojama derinyje su insulinu ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančiais vaistais, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija). Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą insulino ar kitų vaistų dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu Jums reikia atlikti didelės apimties chirurginę operaciją, privalote nutraukti Segluromet vartojimą šios procedūros metu ir kurį laiką po jos. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl galite pradėti vartoti Segluromet.

Gydymo Segluromet metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau, jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi.

Gliukozės kiekis šlapime
Dėl Segluromet veikimo mechanizmo, vartojant šio vaisto Jūsų šlapimo tyrimuose bus aptinkama cukraus (gliukozės).

Vaikams ir paaugliams
Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Nėra žinoma, ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas, jo vartojant vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Segluromet
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų vartojamą Segluromet dozę. Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:
- jeigu vartojate vaistų, kurie didina šlapimo išsiskyrimą (diuretikų);
- jeigu vartojate kitų cukraus kiekį Jūsų kraujyje mažinančių vaistų, pavyzdžiui, insulino ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančius vaistus;
- jeigu vartojate skausmą ir uždegimą malšinančių vaistų (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo [NVNU] ir selektyviųjų ciklooksigenazės 2 [COX-2] inhibitorių, pavyzdžiui, ibuprofeno ar celekoksibo);
- jeigu vartojate tam tikrų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti skiriamų vaistų (AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių);
- jeigu vartojate kortikosteroidų (skirtų gydyti įvairioms būklėms, pavyzdžiui, sunkiam odos uždegimui ar astmai);
- jeigu vartojate beta-2 agonistų, pavyzdžiui, salbutamolio ar terbutalino (skiriamų astmai gydyti);
- jeigu vartojate vaistų, kurie gali keisti metformino kiekį Jūsų kraujyje, ypatingai tuomet, jeigu susilpnėjusi Jūsų inkstų veikla (verapamilio, rifampicino, cimetidino, dolutegraviro, ranolazino, trimetoprimo, vandetanibo, izavukonazolo, krizotinibo arba olaparibo).

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl ko nors abejojate), pasitarkite su gydytoju.

Jeigu į Jūsų kraujotaką reikia sušvirkšti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pavyzdžiui, atliekant rentgeninį tyrimą ar tomografiją, Jūs privalote nutraukti Segluromet vartojimą prieš kontrastinės medžiagos injekciją ar jos metu. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl galite pradėti vartoti Segluromet.

Segluromet vartojimas su alkoholiu
Vartodami Segluromet venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės pasireiškimo riziką (žr. poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėra žinoma, ar Segluromet vartojimas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, pasitarkite su gydytoju dėl geriausių būdų kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo metu. Nėštumo metu Segluromet vartoti negalima.

Nežinoma, ar Segluromet išsiskiria į motinos pieną. Jeigu vartojate šio vaisto, pasitarkite su gydytoju dėl geriausio kūdikio žindymo būdo. Žindymo laikotarpiu Segluromet vartoti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau šio vaisto vartojant kartu su insulinu ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančiais vaistais, gali per daug sumažėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje (pasireikšti hipoglikemija) ir dėl to atsirasti tokių simptomų kaip drebulys, prakaitavimas ir sutrikusi rega; visa tai gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite jokių įrenginių ar mechanizmų, jeigu Segluromet vartojimo metu jaučiate galvos svaigimą.

Segluromet sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Segluromet

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti
- Rekomenduojama Segluromet dozė po vieną tabletę du kartus per parą.
- Jums paskirta Segluromet dozė priklausys nuo Jūsų būklės ir nuo to, kokio ertugliflozino ir metformino kiekio reikės norint kontroliuoti cukraus kiekį Jūsų kraujyje.
- Gydytojas Jums paskirs reikiamą vaisto dozę. Nekeiskite vaisto dozės, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Kaip vartoti šio vaisto
- Nurykite tabletę; jeigu Jums yra sutrikęs rijimas, tabletę galite sulaužyti ar susmulkinti.
- Vartokite po vieną tabletę du kartus per parą. Stenkitės vaisto vartoti kasdien tuo pačiu metu; tai padės nepamiršti vaisto vartojimo.
- Geriausia tabletę vartoti valgio metu. Tai padės išvengti skrandžio veiklos sutrikimų pasireiškimo.
- Vartojant Segluromet reikia ir toliau laikytis dietos bei fiziškai mankštintis.

Ką daryti pavartojus per didelę Segluromet dozę?
Jeigu pavartojote per didelę Segluromet dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Segluromet
Ką daryti pamiršus pavartoti tabletę, priklauso nuo to, kiek laiko liko iki kitos dozės vartojimo.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko 12 valandų ar daugiau, Segluromet dozę vartokite kuo greičiau prisiminę. Tuomet kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau nei 12 valandų, pamirštą dozę praleiskite. Tuomet kitą dozę vartokite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių tuo pat metu) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Segluromet
Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių.

Pieno rūgšties acidozė (labai reta būklė, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)
Vartojant Segluromet gali pasireikšti labai retas, bet labai sunkus šalutinis poveikis, vadinamas pieno rūgšties acidoze (žr. poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Jeigu taip atsitiktų, privalote nutraukti Segluromet vartojimą ir nedelsiant kreiptis į gydytoją arba į artimiausią ligoninę, kadangi pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą.

Diabetinė ketoacidozė (reta būklė, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)
Toliau nurodyti diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“):
- padidėjęs „ketoninių kūnų“ kiekis šlapime ar kraujyje;
- greitai mažėjantis kūno svoris;
- pykinimas ar vėmimas;
- pilvo skausmas;
- labai stiprus troškulys;
- greitas ir gilus kvėpavimas;
- sumišimas;
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
- salsvas iškvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo skonio pojūtis burnoje arba pasikeitęs Jūsų šlapimo ar prakaito kvapas.

Šių požymių gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje. Gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą Segluromet.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas arba Fornjė gangrena (dažnis nežinomas, negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Rimta genitalijų arba srities tarp lyties organų ir išangės minkštųjų audinių infekcija (simptomus žr. poskyryje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jeigu pastebėtumėte bet kurį anksčiau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę.

Kiek galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte toliau nurodytus šalutinius reiškinius.

Šlapimo takų infekcija (labai dažnas reiškinys, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Šlapimo takų infekcijos požymiai yra:
- deginantis pojūtis šlapinantis;
- drumstas šlapimas;
- skausmas dubens ar juosmens srityje (kai infekuojami inkstai).

Nors taip būna nedažnai, tačiau tais atvejais, jeigu sukarščiuotumėte ar pastebėtumėte kraujo šlapime, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui.

Dehidratacija (per didelis skysčių netekimas organizme; dažnas reiškinys, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Dehidratacijos simptomai yra tokie:
- burnos sausmė;
- galvos svaigimo, svaigulio ar silpnumo pojūtis, ypatingai stojantis;
- alpimas.

Jums gali dažniau pasireikšti dehidratacija, jeigu:
- Jums yra inkstų problemų;
- vartojate šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų (diuretikų) ar kraujospūdį mažinančių vaistų;
- esate 65 metų ar vyresni.

Sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija; dažnas reiškinys)
Gydytojas Jums pasakys, kaip gydyti sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje ir ką reikia daryti, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų ar požymių. Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamų insulino ar kitų vaistų nuo diabeto dozes.

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai ir požymiai gali būti tokie:
- galvos skausmas;
- mieguistumas;
- dirglumas;
- alkio pojūtis;

- galvos svaigimas;
- sumišimas;
- prakaitavimas;
- nervingumo pojūtis;
- silpnumo pojūtis;
- padidėjęs širdies susitraukimų dažnis.

Jeigu pastebėtumėte kurį nors iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių, kaip galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas
- mieliagrybių sukelta makšties infekcija (pienligė);
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- apetito netekimas.

Dažnas
- mieliagrybių sukelta varpos infekcija;
- pakitęs šlapinimasis, įskaitant nenugalimą norą dažniau šlapintis, padidėjusį išskiriamo šlapimo kiekį ar šlapinimąsi naktimis;
- troškulys;
- makšties niežėjimas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį urėjos kiekį Jūsų kraujyje;
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį bendrojo ar „blogojo“ cholesterolio (vadinamojo mažo tankio lipoproteinų [MTL] cholesterolio rodmens – tam tikrų riebalų kraujyje) kiekį,
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį raudonųjų kraujo ląstelių (vadinamojo hemoglobino) kiekį Jūsų organizme;
- sumažėjusi arba žema vitamino B_{12} koncentracija kraujyje (kurios simptomai gali būti ypatingai ryškus nuovargis, skaudantis ir paraudęs liežuvis (glositas), dilgčiojimo pojūtis galūnėse (parestezijos) arba blyški ar pageltusi oda). Gydytojas gali nurodyti atlikti tam tikrus tyrimus, kad galėtų išsiaiškinti šių Jūsų patiriamų simptomų priežastis, kadangi kai kurie iš šių simptomų taip pat gali būti nulemti diabeto ar kitų nesusijusių sveikatos sutrikimų.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusią inkstų funkciją (pavyzdžiui, pakitusį kreatinino kiekį).

Labai retas
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys;
- hepatitas (kepenų funkcijos sutrikimas);
- dilgėlinė;
- odos paraudimas;
- niežėjimas.

Dažnis nežinomas
- išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Segluromet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu pakuotė yra pažeista arba yra klastojimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Segluromet sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra ertugliflozinas ir metforminas.
  - Kiekvienoje Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.
  - Kiekvienoje Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 2,5 mg ertugliflozino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.
  - Kiekvienoje Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.
  - Kiekvienoje Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra ertugliflozino L-piroglutamo rūgšties, atitinkančios 7,5 mg ertugliflozino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Tabletės šerdis: povidonas (K29-32) (E1201), mikrokristalinė celiuliozė (E460), krospovidonas (E1202), natrio laurilsulfatas (E487), magnio stearatas (E470b).
  - Tabletės plėvelė: Segluromet 2,5 mg/850 mg ir Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletės: hipromeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), karnaubo vaškas (E903).
    Segluromet 2,5 mg/1 000 mg ir Segluromet 7,5 mg/1 000 mg tabletės: hipromeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), karnaubo vaškas (E903).

Segluromet išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Segluromet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rusvai gelsvos spalvos, 18 x 10 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „2.5/850“, o kita pusė yra lygi.
- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos spalvos, 19,1 x 10,6 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „2.5/1000“, o kita pusė yra lygi.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra tamsiai rudos spalvos, 18 x 10 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „7.5/850“, o kita pusė yra lygi.
- Segluromet 7,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra raudonos spalvos, 19,1 x 10,6 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „7.5/1000“, o kita pusė yra lygi.

Segluromet tiekiamas Aliuminio/PVC/PA/Aliuminio lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 14, 28, 56, 60, 168, 180 ar 196 plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse arba 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

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

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

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

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.