

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglyutaminezuur, overeenkomend met 2,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglyutaminezuur, overeenkomend met 2,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglyutaminezuur, overeenkomend met 7,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglyutaminezuur, overeenkomend met 7,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Beige, ovale, filmomhulde tablet van 18 x 10 mm met aan één kant '2.5/850' gestanst en aan de andere kant glad.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale, filmomhulde tablet van 19,1 x 10,6 mm met aan één kant '2.5/1000' gestanst en aan de andere kant glad.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Donkerbruine, ovale, filmomhulde tablet van 18 x 10 mm met aan één kant '7.5/850' gestanst en aan de andere kant glad.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Rode, ovale, filmomhulde tablet van 19,1 x 10,6 mm met aan één kant '7.5/1000' gestanst en aan de andere kant glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Segluromet is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met alleen hun maximaal verdraagbare dosis metformine;
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine en deze geneesmiddelen;
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van ertugliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

Voor onderzoeksresultaten ten aanzien van combinaties van therapieën, effecten op bloedglucoseregulatie, cardiovasculaire voorvallen en de onderzochte populaties, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥ 90 ml/min)

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één tablet. De dosis dient individueel te worden aangepast op basis van het huidige behandelingschema van de patiënt, de effectiviteit en verdraagbaarheid, gebruikmakend van de aanbevolen dagelijkse dosis van 5 mg of 15 mg ertugliflozine, zonder de maximale aanbevolen dagelijkse dosis metformine te overschrijden.

Bij patiënten met volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met Segluromet wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine (ofwel alleen ofwel in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes)

De aanbevolen startdosering van Segluromet is tweemaal daags 2,5 mg ertugliflozine (dagelijkse dosis van 5 mg) waarbij de dosis van metformine hetzelfde is als de dosis die al wordt ingenomen. Bij patiënten die een totale dagelijkse dosis van 5 mg ertugliflozine verdragen, kan de dosis worden verhoogd naar een totale dagelijkse dosis van 15 mg ertugliflozine indien aanvullende bloedglucoseregulatie nodig is.

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten ertugliflozine en metformine

Patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten ertugliflozine (totale dagelijkse dosis van 5 mg of 15 mg) en metformine naar Segluromet dienen dezelfde dagelijkse dosis ertugliflozine en metformine te krijgen als die al wordt ingenomen of de therapeutisch gezien dichtstbij gelegen geschikte dosis metformine.

Wanneer Segluromet wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretagoog kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Vergeten dosis

Als er een dosis wordt vergeten, dient die te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Patiënten mogen geen twee doses Segluromet tegelijkertijd innemen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Vóór aanvang van behandeling met geneesmiddelen die metformine bevatten, dient een beoordeling van de GFR plaats te vinden, en daarna ten minste jaarlijks. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van de nierfunctiestoornis en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden beoordeeld, bijvoorbeeld om de 3-6 maanden (zie rubriek 4.4).

Starten met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een GFR van minder dan 45 ml/min (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis verlaagt ertugliflozine de bloedglucosespiegel minder goed en waarschijnlijk helemaal niet bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Als aanvullende bloedglucoseregulatie nodig is, moet aanvulling met andere antihyperglykemische middelen worden overwogen (zie rubriek 4.4).

De maximale dagelijkse dosis metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 doses per dag. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4), dienen te worden beoordeeld voordat overwogen wordt te starten met metformine bij patiënten met een GFR < 60 ml/min.

Indien er geen geschikte sterkte van Segluromet beschikbaar is, dienen afzonderlijke componenten te worden gebruikt in plaats van de vaste-dosiscombinatie.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformine</u>	<u>Ertugliflozine</u>
60-89	Maximale dagelijkse dosis is 3000 mg. Bij een afnemende nierfunctie kan dosisverlaging worden overwogen.	Maximale dagelijkse dosis is 15 mg. Start met 5 mg. Titreer zo nodig omhoog tot 15 mg voor bloedglucoseregulatie.
45-59	Maximale dagelijkse dosis is 2000 mg. De startdosis is hoogstens de helft van de maximale dosis.	Maximale dagelijkse dosis is 15 mg. Start met 5 mg. Titreer zo nodig omhoog tot 15 mg voor bloedglucoseregulatie.
30-44	Maximale dagelijkse dosis is 1000 mg. De startdosis is hoogstens de helft van de maximale dosis.	Starten wordt niet aanbevolen.
< 30	Metformine is gecontra-indiceerd.	Niet aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Segluromet is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Ouderen

Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie. Omdat na het starten met ertugliflozine afwijkingen in de nierfunctie kunnen optreden, en omdat van metformine bekend is dat het in aanzienlijke mate via de nieren wordt uitgescheiden, dient Segluromet bij ouderen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Regelmatige beoordeling van de nierfunctie is noodzakelijk om aan metformine gerelateerde lactaatacidose te helpen voorkomen, vooral bij oudere patiënten (zie

rubriek 4.4). Er moet rekening worden gehouden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Segluromet bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Segluromet dient tweemaal daags oraal te worden ingenomen bij de maaltijd om gastro-intestinale bijwerkingen die geassocieerd worden met metformine te verminderen. In geval van slikproblemen kan de tablet worden gebroken of fijngemalen omdat het een toedieningsvorm met directe afgifte is.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- alle types acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose [DKA])
- diabetisch precoma
- ernstig nierfalen (GFR minder dan 30 ml/min), eindstadium nierfalen (ESRD) of patiënten die worden gedialyseerd (zie rubriek 4.4)
- een acute toestand die in potentie de nierfunctie kan veranderen, zoals:
 - dehydratie
 - ernstige infectie
 - shock
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of respiratoir falen
 - recent myocardinfarct
 - shock
- leverfunctiestoornis
- acute alcoholintoxicatie, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Segluromet dient niet te worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes mellitus. Het kan bij deze patiënten het risico op diabetische ketoacidose (DKA) verhogen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij een acute achteruitgang van de nierfunctie of cardiorespiratoire ziekte of sepsis. Bij een acute achteruitgang van de nierfunctie treedt accumulatie van metformine op en neemt het risico op lactaatacidose toe.

In geval van dehydratie (ernstig braken, diarree, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk te worden stopgezet en wordt aanbevolen contact op te nemen met een zorgprofessional.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verminderen (zoals antihypertensiva, diuretica en niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID's]) dienen met voorzichtigheid te worden gestart bij patiënten die met metformine worden behandeld. Overige risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatige alcoholconsumptie, leverinsufficiëntie, onvoldoende gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die gepaard gaan met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die lactaatacidose kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen te worden geïnformeerd over het risico op lactatacidose. Lactatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. In het geval van vermoede symptomen dient de patiënt te stoppen met de inname van metformine en onmiddellijk medische hulp in te roepen. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde pH van het bloed ($< 7,35$), verhoogde plasmalactaatwaarden (> 5 mmol/l) en een verhoogde *anion gap* en lactaat/pyruvaat-verhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfd diabetes en doofheid (*maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot door contrast geïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactatacidose tot gevolg. Segluromet moet worden stopgezet vóór of op het moment van de beeldvormende procedure en mag pas ten minste 48 uur daarna worden hervat, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel blijkt te zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Nierfunctiestoornis

De werkzaamheid van ertugliflozine voor bloedglucoseregulatie is afhankelijk van de nierfunctie, en de glykemische werkzaamheid is verminderd bij patiënten die een matige nierfunctiestoornis hebben en waarschijnlijk afwezig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Segluromet mag niet worden gestart bij patiënten met een GFR lager dan 45 ml/min. Segluromet moet worden stopgezet wanneer de GFR aanhoudend minder dan 45 ml/min is.

De GFR dient te worden beoordeeld voordat de behandeling wordt opgestart en regelmatig daarna (zie rubriek 4.2). Frequentere controle van de nierfunctie wordt aanbevolen bij patiënten met een GFR lager dan 60 ml/min. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR < 30 ml/min en dient tijdelijk te worden stopgezet bij aanwezigheid van aandoeningen die de nierfunctie wijzigen (zie rubriek 4.3).

Operaties

Segluromet dient te worden stopgezet op het moment van een operatie onder algehele, spinale of epidurale anesthesie. De behandeling mag niet eerder opnieuw worden gestart dan 48 uur na een operatie of hervatting van orale voeding en op voorwaarde dat de nierfunctie herbeoordeeld is en stabiel blijkt te zijn.

Hypotensie/volumedepletie

Ertugliflozine veroorzaakt een osmotische diurese, wat kan leiden tot intravasculaire volumecontractie. Daarom kan na het starten met Segluromet symptomatische hypotensie optreden (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 60 ml/min/1,73 m² of een creatinineklaring (CrCL) van minder dan 60 ml/min), oudere patiënten (≥ 65 jaar), patiënten die diuretica gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van hypotensie die een bloeddrukverlagende behandeling krijgen. Alvorens met Segluromet te beginnen, dient de

volumestatus te worden beoordeeld en indien nodig te worden gecorrigeerd. Controleer na het starten van de behandeling regelmatig op tekenen en symptomen.

Als gevolg van het werkingsmechanisme van ertugliflozine, veroorzaakt het een osmotische diurese, verhoogt het de serumcreatinine en verlaagt het de eGFR. De verhoging van serumcreatinine en daling in eGFR waren groter bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

In geval van aandoeningen die kunnen leiden tot vochtverlies (bijvoorbeeld gastro-intestinale ziekte), wordt voor patiënten die ertugliflozine krijgen een zorgvuldige controle van de volumestatus (bijvoorbeeld lichamelijk onderzoek, metingen van de bloeddruk, laboratoriumtesten waaronder hematocriet) en elektrolyten aanbevolen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling dient te worden overwogen totdat het vochtverlies is gecorrigeerd.

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van DKA, waaronder levensbedreigende en fatale gevallen, zijn gemeld in klinische onderzoeken en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met natrium-glucosecotransporter-2 (SGLT2) -remmers, waaronder ertugliflozine. In een aantal gevallen was de presentatie van de aandoening atypisch met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, lager dan 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of DKA vaker optreedt bij hogere doses ertugliflozine.

Er moet rekening gehouden worden met het risico op DKA in het geval van niet-specifieke symptomen zoals misselijkheid, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, moeilijk ademen, verwardheid, ongebruikelijke vermoeidheid of slaperigheid. Patiënten dienen onmiddellijk te worden onderzocht op ketoacidose als deze symptomen optreden, ongeacht de bloedglucosespiegel.

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient de behandeling met Segluromet onmiddellijk te worden gestaakt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten. Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met Segluromet kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Vóór aanvang van de behandeling met Segluromet dient rekening te worden gehouden met factoren in de anamnese van de patiënt die predisponeren voor ketoacidose.

Patiënten die mogelijk een hoger risico op DKA hebben, zijn patiënten met een lage bèta-celfunctiereserve (bijvoorbeeld patiënten met type 2-diabetes met een lage C-peptide of latente auto-immune diabetes bij volwassenen (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte inname van voedsel of ernstige dehydratie, patiënten bij wie de doses insuline zijn verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte vanwege een acute medische ziekte, operatie of alcoholmisbruik. SGLT2-remmers moeten bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Opnieuw starten van een behandeling met een SGLT2-remmer bij patiënten met eerdere DKA tijdens een behandeling met een SGLT2-remmer wordt niet aanbevolen, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor wordt vastgesteld en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van Segluromet bij patiënten met type 1-diabetes zijn niet vastgesteld en Segluromet mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met type 1-diabetes. Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken wijzen erop dat DKA vaak optreedt wanneer patiënten met type 1-diabetes worden behandeld met SGLT2-remmers.

Amputaties van de onderste ledematen

VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), een langetermijnonderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten, is een onderzoek bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, bij wie niet-traumatische amputaties van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) werden gemeld met een incidentie van 2 % (0,57 proefpersonen met een voorval per 100 patiëntjaren), 2,1 % (0,60 proefpersonen met een voorval per 100 patiëntjaren) en 1,6 % (0,47 proefpersonen met een voorval per 100 patiëntjaren) voor respectievelijk de ertugliflozine 5 mg-groep, de ertugliflozine 15 mg-groep en de placebogroep. Het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen bedroeg 0,75 en 0,96 versus 0,74 voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk de ertugliflozine 5 mg-groep en ertugliflozine 15 mg-groep versus de placebogroep. In klinische langetermijnonderzoeken naar type 2-diabetes mellitus met SGLT2-remmers is een stijging in het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) waargenomen. Het is niet bekend of dit een klasse-effect is. Het is belangrijk patiënten met diabetes voor te lichten over regelmatige preventieve voetverzorging.

Hypoglykemie bij gelijktijdig gebruik van insuline en insulinesecretagogen

Ertugliflozine kan het risico op hypoglykemie verhogen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline en/of een insulinesecretagoog, waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie tot een minimum te beperken wanneer het wordt gebruikt in combinatie met Segluromet (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Genitale mycotische infecties

Ertugliflozine verhoogt het risico op genitale mycotische infecties. In onderzoeken met SGLT2-remmers hadden patiënten met een voorgeschiedenis van genitale mycotische infecties en onbesneden mannen meer kans op ontwikkeling van genitale mycotische infecties (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen op gepaste wijze te worden gecontroleerd en behandeld.

Urineweginfecties

Uitscheiding van glucose via de urine kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op urineweginfecties (zie rubriek 4.8). Tijdelijke onderbreking van de behandeling met ertugliflozine dient te worden overwogen bij het behandelen van pyelonefritis of urosepsis.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als fournier-gangreen) gemeld bij vrouwelijke en mannelijke patiënten die SGLT2-remmers innemen. Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel levensbedreigend voorval dat met spoed een chirurgische ingreep en antibiotische behandeling vereist.

Patiënten moet worden geadviseerd een arts te raadplegen als ze last hebben van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, erytheem, of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees ervan bewust dat urogenitale infectie of perineaal abces aan necrotiserende fasciitis vooraf kan gaan. Als fournier-gangreen vermoed wordt, dient de toediening van Segluromet te worden stopgezet en onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

Ouderen

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico op volumedepletie en een nierfunctiestoornis hebben. Patiënten van 65 jaar en ouder die werden behandeld met ertugliflozine hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie dan jongere patiënten. Het risico op aan metformine

gerelateerde lactatacidose neemt toe met de leeftijd van de patiënt, omdat oudere patiënten een grotere kans hebben om een lever-, nier- of hartfunctiestoornis te hebben dan jongere patiënten. In VERTIS CV, een langetermijnonderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten, waren de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten van 65 jaar en ouder vergelijkbaar met die bij patiënten jonger dan 65 (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Beoordeel de nierfunctie bij oudere patiënten vaker.

Hartfalen

Er is geen ervaring in klinische onderzoeken met ertugliflozine in New York Heart Association (NYHA) klasse IV.

Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme van ertugliflozine zullen patiënten die Segluromet gebruiken positief testen op glucose in hun urine. Om de bloedglucoseregulatie te controleren, dienen andere methoden te worden gebruikt.

Interferentie met 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) -gehaltebepaling

Controle van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG-gehaltebepaling wordt niet aanbevolen, aangezien metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn voor de beoordeling van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die een SGLT2-remmer bevatten. Om de bloedglucoseregulatie te controleren dienen er andere methoden te worden gebruikt.

Vitamine B₁₂-tekort

Metformine kan vitamine B₁₂-serumconcentraties verlagen. Het risico op lage vitamine B₁₂-concentraties neemt toe met een hogere dosis metformine, langere behandelingsduur, en/of bij patiënten met bekende risicofactoren voor vitamine B₁₂-tekort. Bij vermoeden van vitamine B₁₂-tekort (zoals anemie of neuropathie) moeten de vitamine B₁₂-serumconcentraties worden gecontroleerd. Periodieke controle van vitamine B₁₂ kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B₁₂-tekort. Behandeling met metformine moet voortgezet worden zolang het getolereerd wordt, zolang het niet gecontra-indiceerd is en zolang er ook een geschikte behandeling voor vitamine B₁₂-tekort wordt gegeven, in lijn met de geldende klinische richtlijnen.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties met Segluromet uitgevoerd; er zijn echter wel dergelijke onderzoeken uitgevoerd met ertugliflozine en metformine, de afzonderlijke werkzame bestanddelen van Segluromet.

Ertugliflozine

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Ertugliflozine kan het diuretische effect van diuretica versterken en kan het risico op dehydratie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Insuline en insulinesecretagogen

Insuline en insulinesecretagogen, zoals sulfonylureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Ertugliflozine kan het risico op hypoglykemie verhogen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline en/of een insulinesecretagoog. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog

nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met Segluromet (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van ertugliflozine

Metabolisme door UGT1A9 en UGT2B7 is het voornaamste klaringsmechanisme van ertugliflozine.

Onderzoeken naar interacties opgezet met een enkelvoudige dosis die werden uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, duiden erop dat de farmacokinetiek van ertugliflozine niet wordt gewijzigd door sitagliptine, metformine, glimepiride of simvastatine.

Toediening van meerdere doses rifampicine (een uridine-5'-difosfaat-glucuronosyltransferase [UGT]- en cytochroom P450 [CYP]-inductor) vermindert de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) en maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) van ertugliflozine met respectievelijk 39 % en 15 %. Deze vermindering in blootstelling wordt niet als klinisch relevant beschouwd en daarom wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Een klinisch relevant effect met andere inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) wordt niet verwacht.

De invloed van UGT-remmers op de farmacokinetiek van ertugliflozine is niet klinisch onderzocht, maar een mogelijke toename van blootstelling aan ertugliflozine door UGT-remming wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Effecten van ertugliflozine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Onderzoeken naar interacties die werden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers wijzen erop dat ertugliflozine geen klinisch relevant effect had op de farmacokinetiek van sitagliptine, metformine en glimepiride.

Gelijktijdige toediening van simvastatine met ertugliflozine resulteerde in een toename in de AUC en $C_{\max}$ van simvastatine van respectievelijk 24 % en 19 %, en in een toename van de AUC en de $C_{\max}$ van simvastatinezuur van respectievelijk 30 % en 16 %. Het mechanisme voor de kleine verhogingen van simvastatine en simvastatinezuur is niet bekend en wordt niet tot stand gebracht door middel van organische aniontransporterende polypeptide (OATP)-remming door ertugliflozine. Deze toenames worden niet als klinisch van belang beschouwd.

Metformine

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Alcohol

Alcoholintoxicatie gaat gepaard met een verhoogd risico op lactaatacidose, vooral in het geval van vasten, ondervoeding of een leverfunctiestoornis.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

Segluromet moet worden stopgezet vóór of op het moment van de beeldvormende procedure en mag pas ten minste 48 uur daarna worden hervat, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel blijkt te zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die bijzondere voorzorgsmaatregelen vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen een negatief effect op de nierfunctie hebben, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijvoorbeeld NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase (COX) II-remmers, angiotensine-converterend-enzym (ACE) -remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica, in het bijzonder lisdiuretica. Bij het starten of gebruik van dergelijke producten in combinatie met metformine is nauwlettende controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Organische kationtransporters (OCT)

Metformine is een substraat van de transporters OCT1 en OCT2.

Gelijktijdige toediening van metformine met

- remmers van OCT1 (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verlagen;
- inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en de werkzaamheid van metformine verhogen;
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de uitscheiding via de nieren van metformine verlagen en daardoor de concentraties van metformine in het plasma verhogen;
- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid en uitscheiding via de nieren van metformine veranderen.

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met een nierfunctiestoornis, wanneer deze geneesmiddelen tegelijkertijd worden toegediend met metformine, omdat de plasmaconcentratie van metformine hoger kan worden. Indien nodig kan aanpassing van de dosis van metformine overwogen worden, aangezien OCT-remmers/-inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen veranderen.

Glucocorticoïden (systemisch en lokaal toegediend), bèta 2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke bloedglucoseverhogende werking. De patiënt moet worden geïnformeerd en de bloedglucosespiegel moet vaker gecontroleerd worden, vooral in het begin van de behandeling met dergelijke geneesmiddelen. Indien nodig dient de dosis van het bloedglucoseverlagende geneesmiddel tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en bij stopzetting ervan te worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Segluromet bij zwangere vrouwen.

Een beperkte hoeveelheid gegevens suggereert dat het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen niet gepaard gaat met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. De resultaten van dieronderzoek met metformine duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, embryonale of foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van ertugliflozine bij zwangere vrouwen. Gebaseerd op resultaten van dieronderzoek kan ertugliflozine invloed hebben op de ontwikkeling en rijping van de nieren (zie rubriek 5.3). Segluromet mag daarom niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van ertugliflozine in moedermelk, de effecten op het kind dat borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie. Metformine is aanwezig in de moedermelk van mensen. Ertugliflozine en metformine zijn aanwezig in de melk van zogende ratten. Ertugliflozine heeft geleid tot effecten op nakomelingen van zogende ratten.

Farmacologisch gemedieerde effecten werden waargenomen bij jonge ratten die met ertugliflozine werden behandeld (zie rubriek 5.3). Aangezien de rijping van nieren bij de mens *in utero* plaatsvindt en gedurende de eerste 2 levensjaren waarin mogelijk blootstelling door borstvoeding plaatsvindt, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Segluromet mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van Segluromet op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. In dieronderzoek zijn geen effecten van ertugliflozine of metformine op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Segluromet heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie wanneer Segluromet wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretagoog en voor het verhoogde risico op bijwerkingen die te maken hebben met volumedepletie, zoals houdingsafhankelijke duizeligheid (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ertugliflozine en metformine

De veiligheid van gelijktijdig toegediende ertugliflozine en metformine is geëvalueerd bij 1083 patiënten met type 2-diabetes mellitus die gedurende 26 weken werden behandeld in een samenvoeging van twee placebogecontroleerde onderzoeken: als ertugliflozine add-on-behandeling bij metformine en als ertugliflozine add-on-behandeling bij sitagliptine en metformine (zie rubriek 5.1). De incidentie en het type bijwerkingen in deze twee onderzoeken waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die met een monotherapie van ertugliflozine of metformine werden gezien. Dit staat hieronder beschreven in tabel 1.

Ertugliflozine

De veiligheid en verdraagbaarheid van ertugliflozine werden beoordeeld in 7 placebo- of actieve-comparatorgecontroleerde onderzoeken met in totaal 3409 patiënten met type 2-diabetes mellitus die behandeld werden met 5 mg of 15 mg ertugliflozine. Daarnaast werden de veiligheid en verdraagbaarheid van ertugliflozine bij patiënten met type 2-diabetes en vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte beoordeeld in VERTIS CV (zie rubriek 5.1) met in totaal 5493 patiënten die behandeld werden met 5 mg of 15 mg ertugliflozine en met een gemiddelde blootstellingsduur van 2,9 jaar.

Samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken

De primaire beoordeling van de veiligheid werd uitgevoerd in een samenvoeging van drie 26 weken durende, placebogecontroleerde onderzoeken. Ertugliflozine werd in één onderzoek gebruikt als monotherapie en in twee onderzoeken als add-on-behandeling (zie rubriek 5.1). Deze gegevens geven de blootstelling van 1029 patiënten aan ertugliflozine weer, met een gemiddelde blootstellingsduur van ongeveer 25 weken. Patiënten kregen eenmaal daags ertugliflozine 5 mg (N=519), ertugliflozine 15 mg (N=510) of placebo (N=515).

De meest gerapporteerde bijwerkingen in het onderzoeksprogramma waren urineweginfecties, vulvovaginale mycotische infectie en andere genitale mycotische infecties bij vrouwen. Ernstige DKA trad zelden op (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOK). Binnen elk frequentiecatégorie zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. De frequentiecatégorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen afkomstig van placebo- en actieve-comparatorgecontroleerde klinische onderzoeken en post-marketingervaring

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
------------------------------------	------------

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Urineweginfecties ^{†,1} Vulvovaginale mycotische infectie en andere genitale mycotische infecties bij vrouwen ^{*,†,1}
Vaak	Balanitiscandida en andere genitale mycotische infecties bij mannen ^{*,†,1}
Niet bekend	Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen) ^{*,b}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Hypoglykemie ^{*,†,1} , vitamine B ₁₂ -afname/-deficiëntie ^{*,2}
Zelden	
Zeer zelden	DKA ^{*,†,1} Lactatacidose ^{*,2}
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Smaakstoornis ²
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Volumedepletie ^{*,†,1}
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Maag-darmstelselsymptomen ^{§,2}
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis ² , abnormale leverfunctietest ²
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer zelden	Erytheem ² , pruritus ² , urticaria ²
Niet bekend	Huiduitslag ^{b,1}
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Toename in de hoeveelheid urine en frequenter urineren ^{†,1}
Soms	Dysurie ¹ , bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd ^{†,1}
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Vulvovaginale pruritus ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Dorst ^{#,1}
Onderzoeken	
Vaak	Serumlipiden veranderd ^{b,1} , hemoglobine verhoogd ^{b,1} , BUN verhoogd ^{a,1}

¹ Bijwerking met ertugliflozine.

² Bijwerking met metformine.

* Zie rubriek 4.4.

† Zie onderstaande subrubrieken voor aanvullende informatie.

§ Maagdarmsymptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust komen het meest voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf.

- ¶ Omvat: pollakisurie, sterke aandrang tot mictie, polyurie, urine-output verhoogd en nachtelijke mictie.
- # Omvat: dorst en polydipsie.
- ♣ De gemiddelde procentuele veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg versus placebo waren respectievelijk voor *low density*-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) 5,8 % en 8,4 % versus 3,2 %, en voor totaal cholesterol 2,8 % en 5,7 % versus 1,1 %; echter, voor *high density*-lipoproteïne-cholesterol (HDL-C) 6,2 % en 7,6 % versus 1,9 %. De mediane procentuele veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg versus placebo waren respectievelijk triglyceriden -3,9 % en -1,7 % versus 4,5 %.
- ♣ Het aantal personen met ten minste 1 verhoging in hemoglobine > 1,24 mmol/l (2,0 g/dl) was hoger in de ertugliflozine 5 mg en 15 mg groepen (respectievelijk 4,7 % en 4,1 %) vergeleken met de placebogroep (0,6 %).
- ^a Het aantal personen met op enig moment een verhoging van bloed-ureum-stikstof (BUN)-waarden van ≥ 50 % en de waarde > ULN, was numeriek hoger in de ertugliflozine 5 mg groep en hoger in de 15 mg groep (respectievelijk 7,9 % en 9,8 %) vergeleken met de placebogroep (5,1 %).
- ^b Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van toezicht na het in de handel brengen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ertugliflozine

Volumedepletie

Ertugliflozine veroorzaakt een osmotische diurese, wat kan leiden tot intravasculaire volumecontractie en bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie. In de samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (dehydratie, houdingsafhankelijke duizeligheid, presyncope, syncope, hypotensie en orthostatische hypotensie) laag (< 2 %) en niet opmerkelijk verschillend in de ertugliflozine- en placebogroepen. In de subgroepanalyses in de bredere samenvoeging van fase 3-onderzoeken hadden proefpersonen met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m², proefpersonen ≥ 65 jaar en proefpersonen die diuretica gebruikten een hogere incidentie van volumedepletie in de ertugliflozinegroepen dan in de vergelijkingsgroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij proefpersonen met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bedroeg de incidentie 5,1 %, 2,6 % en 0,5 % voor ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en de vergelijkingsgroep, en voor proefpersonen met een eGFR van 45 tot < 60 ml/min/1,73 m² bedroeg de incidentie respectievelijk 6,4 %, 3,7 % en 0 %.

Hypoglykemie

In de samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken was de frequentie van gedocumenteerde hypoglykemie verhoogd bij ertugliflozine 5 mg en 15 mg (5 % en 4,5 %) vergeleken met placebo (2,9 %). In deze populatie bedroeg de incidentie van ernstige hypoglykemie in elke groep 0,4 %. Wanneer ertugliflozine gebruikt werd als monotherapie was de incidentie van hypoglykemische voorvallen in de ertugliflozine-groepen 2,6 % in beide groepen en 0,7 % in de placebogroep. Wanneer het werd gebruikt als add-on met metformine, was de incidentie van hypoglykemische voorvallen 7,2 % in de ertugliflozine 5 mg groep, 7,8 % in de ertugliflozine 15 mg groep en 4,3 % in de placebogroep.

Wanneer ertugliflozine werd toegevoegd aan metformine en vergeleken met een sulfonylureum was de incidentie van hypoglykemie hoger voor het sulfonylureumderivaat (27 %) dan voor ertugliflozine (voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg respectievelijk 5,6 % en 8,2 %).

In de deelonderzoeken van VERTIS CV, waarbij ertugliflozine aan insuline werd toegevoegd met of zonder metformine, was de incidentie van gedocumenteerde hypoglykemie 39,4 %, 38,9 % en 37,5 % voor respectievelijk de ertugliflozine 5 mg-groep, de ertugliflozine 15 mg-groep en de placebogroep. Wanneer ertugliflozine werd toegevoegd aan een sulfonylureum, was de incidentie van hypoglykemie 7,3 %, 9,3 % en 4,2 % voor respectievelijk de ertugliflozine 5 mg-groep, de ertugliflozine 15 mg-groep en de placebogroep. Wanneer ertugliflozine werd toegevoegd aan metformine en een sulfonylureum, was de incidentie van hypoglykemie 20 %, 26,5 % en 14,5 % voor respectievelijk de ertugliflozine 5 mg-groep, de ertugliflozine 15 mg-groep en de placebogroep.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis die insulines, sulfonylureumderivaten of meglitinides als achtergrondgeneesmiddelen gebruikten, was gedocumenteerde hypoglykemie voor ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo respectievelijk 36 %, 27 % en 36 % (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Diabetische ketoacidose

In VERTIS CV werd ketoacidose vastgesteld bij 19 (0,3 %) patiënten die met ertugliflozine behandeld werden en bij 2 (0,1 %) patiënten die placebo kregen. In 7 andere klinische fase 3-onderzoeken in het ertugliflozine-ontwikkelingsprogramma werd ketoacidose vastgesteld bij 3 (0,1 %) patiënten die met ertugliflozine werden behandeld en bij 0 (0 %) van de patiënten die met de comparator werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd en niergerelateerde voorvallen

Aanvankelijke stijgingen in de gemiddelde creatinine en dalingen in de gemiddelde eGFR bij patiënten die werden behandeld met ertugliflozine waren over het algemeen van voorbijgaande aard tijdens continue behandeling. Patiënten met een bij aanvang matige nierfunctiestoornis hadden grotere gemiddelde veranderingen die niet terugkeerden naar de uitgangswaarden in week 26; deze veranderingen waren reversibel na stopzetting van de behandeling.

In VERTIS CV ging behandeling met ertugliflozine gepaard met een initiële daling in de gemiddelde eGFR (in week 6: -2,7, -3,8 en -0,4 ml/min/1,73 m² in de groepen die respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo kregen), gevolgd door een terugkeer naar de uitgangswaarden. Langdurige, voortgezette behandeling met ertugliflozine ging gepaard met een langzamere daling in eGFR vergeleken met placebo (tot week 260).

In VERTIS CV bedroeg de incidentie van niergerelateerde bijwerkingen (zoals acuut nierletsel, nierfunctiestoornis, acuut pre-nierfalen) in de totale populatie 4,2 %, 4,3 % en 4,7 % bij patiënten die respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo kregen. Deze incidentie bedroeg 9,7%, 10 % en 10,2 % bij patiënten met een eGFR vanaf 30 tot minder dan 60 ml/min/1,73 m² die respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo kregen.

Genitale mycotische infecties

In de samenvoeging van drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken traden genitale mycotische infecties bij vrouwen (bijvoorbeeld genitale candidiasis, genitale schimmelinfectie, vaginale infectie, vulvitis, vulvovaginale candidiasis, vulvovaginale mycotische infectie, vulvovaginitis) op bij respectievelijk 9,1 %, 12 % en 3 % van de vrouwen die werden behandeld met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo. Bij vrouwen kwam stopzetting vanwege genitale mycotische infecties voor bij respectievelijk 0,6 % en 0 % van de patiënten die werden behandeld met ertugliflozine en placebo (zie rubriek 4.4).

In dezelfde samenvoeging traden genitale mycotische infecties bij mannen (bijvoorbeeld balanitiscandida, balanopostitis, genitale infectie, genitale schimmelinfectie) op bij respectievelijk 3,7 %, 4,2 % en 0,4 % van de mannen die werden behandeld met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo. Genitale mycotische infecties bij mannen traden vaker op bij onbesneden mannen. Bij mannen kwamen stopzettingen vanwege genitale mycotische infecties voor bij respectievelijk 0,2 % en 0 % van de patiënten die werden behandeld met ertugliflozine en placebo. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en soms werd circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

In VERTIS CV kwamen urineweginfecties voor bij 12,2 %, 12 % en 10,2 % van de patiënten die werden behandeld met respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo. De incidentie van ernstige urineweginfecties bedroeg 0,9 %, 0,4 % en 0,8 % bij behandeling met respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo.

In 7 andere klinische fase 3-onderzoeken in het ertugliflozine-ontwikkelingsprogramma bedroeg de incidentie van urineweginfecties 4 % en 4,1 % voor de groepen behandeld met ertugliflozine 5 mg en

15 mg en 3,9 % voor de placebogroepen. De meeste gevallen waren licht of matig en er werden geen ernstig gevallen gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Pas in geval van een overdosering van Segluromet de gebruikelijke ondersteunende maatregelen toe (bijvoorbeeld verwijderen van niet-opgenomen materiaal uit het maag-darmkanaal, klinische monitoring en instellen van een ondersteunende behandeling) zoals vereist door de klinische toestand van de patiënt.

Ertugliflozine

Ertugliflozine vertoonde geen toxiciteit bij gezonde proefpersonen bij enkelvoudige orale doses van maximaal 300 mg en meervoudige doses van maximaal 100 mg per dag gedurende 2 weken. Er werden geen mogelijke acute symptomen en tekenen van overdosering vastgesteld. Verwijdering van ertugliflozine door middel van hemodialyse is niet onderzocht.

Metformine

Overdosering met metforminehydrochloride heeft zich voorgedaan, met inbegrip van inname van hoeveelheden van meer dan 50 g. Hypoglykemie werd gemeld in ongeveer 10 % van de gevallen, maar er is geen oorzakelijk verband met metforminehydrochloride vastgesteld. Lactatacidose is gemeld in ongeveer 32 % van de gevallen van overdosering met metformine (zie rubriek 4.4). Lactatacidose is een medisch spoedgeval en moet worden behandeld in een ziekenhuis. Metformine is dialyseerbaar met een klaring van maximaal 170 ml/min onder goede hemodynamische omstandigheden. Daarom kan hemodialyse nuttig zijn voor verwijdering van geaccumuleerd metformine bij patiënten bij wie een overdosering met metformine wordt vermoed.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt voor diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD23.

Werkingsmechanisme

Segluromet is een combinatie van twee bloedglucoseverlagende middelen met aanvullende werkingsmechanismen ter verbetering van de bloedglucoseregulatie bij patiënten met type 2-diabetes: ertugliflozine, een SGLT2-remmer, en metforminehydrochloride, dat behoort tot de biguanidengroep.

Ertugliflozine

SGLT2 is de belangrijkste transporter die verantwoordelijk is voor de heropname van glucose uit het glomerulaire filtraat terug in de bloedsomloop. Ertugliflozine is een krachtige, selectieve en reversibele remmer van SGLT2. Door SGLT2 te remmen, vermindert ertugliflozine de renale herabsorptie van gefilterde glucose en verlaagt de renale drempel voor glucose, en daardoor neemt de uitscheiding van glucose via de urine toe.

Metformine

Metformine is een bloedglucoseverlagend middel dat de glucosetolerantie verbetert bij patiënten met type 2-diabetes, waardoor zowel de basale als de postprandiale plasmaglucose wordt verlaagd. De farmacologische werkingsmechanismen ervan verschillen van andere klassen van orale bloedglucoseverlagende middelen. Metformine vermindert de glucoseproductie in de lever, vermindert de absorptie van glucose in de darmen en verbetert de insulinegevoeligheid door verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik. In tegenstelling tot sulfonylureumderivaten veroorzaakt metformine geen hypoglykemie bij patiënten met type 2-diabetes of normale proefpersonen, behalve in speciale omstandigheden (zie rubriek 4.5) en veroorzaakt het geen hyperinsulinemie. Bij behandeling met metformine blijft de insulineafscheiding onveranderd, terwijl de nuchtere insulinespiegels en de plasma-insulinerespons over de hele dag in feite kunnen afnemen.

Farmacodynamische effecten

Ertugliflozine

Uitscheiding van glucose via de urine en urinevolume

Bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met type 2-diabetes mellitus werden na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses ertugliflozine dosisafhankelijke stijgingen in de hoeveelheid van in de urine uitgescheiden glucose waargenomen. Dosis-responsmodellering geeft aan dat ertugliflozine 5 mg en 15 mg leiden tot een bijna maximale uitscheiding van glucose in de urine (UGE, urinary glucose excretion) bij patiënten met type 2-diabetes mellitus, wat respectievelijk 87 % en 96 % van de maximale remming oplevert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Verbetering van de bloedglucoseregulatie en vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn integrale onderdelen van de behandeling van type 2-diabetes mellitus.

Bloedglucoseregulatie

De glykemische werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met metformine zijn onderzocht in 4 multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en met een actieve comparator gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met 3643 patiënten met type 2-diabetes. In de vier onderzoeken varieerde de afkomst van 66,2 % tot 80,3 % wit, 10,6 % tot 20,3 % Aziatisch, 1,9 % tot 10,3 % zwart en 4,5 % tot 7,4 % overige. De populatie bestond voor 15,6 % tot 34,5 % uit Latijns-Amerikaanse patiënten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in deze vier onderzoeken varieerde van 55,1 tot 59,1 jaar (spreiding: 21 jaar tot 86 jaar); 15,6 % tot 29,9 % van de patiënten was ≥ 65 jaar en 0,6 % tot 3,8 % was ≥ 75 jaar.

Ertugliflozine als add-on-combinatiebehandeling met metformine

In totaal namen 621 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine als monotherapie (≥ 1500 mg/dag) deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met metformine. De patiënten werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo, eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine (zie tabel 2).

Tabel 2: Resultaten in week 26 van een placebogecontroleerd onderzoek naar ertugliflozine gebruikt in combinatie met metformine*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,1	8,1	8,2
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Patiënten [N (%)] met HbA_{1c} < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Uitgangswaarde (gemiddelde)	84,9	85,3	84,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor tijd, eerdere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, de uitgangswaarde van de eGFR, menopauzestatus-randomisatiestratum en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] $p \leq 0,001$ vergeleken met placebo.

[§] $p < 0,001$ vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Factorieel onderzoek met ertugliflozine en sitagliptine als add-on-combinatiebehandeling met metformine

In totaal namen 1233 patiënten met type 2-diabetes deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, actief gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine 5 mg of 15 mg in combinatie met sitagliptine 100 mg vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen. Patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine als monotherapie (≥ 1500 mg/dag) werden gerandomiseerd naar een van de vijf actieve behandelingsarmen: ertugliflozine 5 mg of 15 mg, sitagliptine 100 mg, of sitagliptine 100 mg in combinatie met 5 mg of 15 mg ertugliflozine eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine (zie tabel 3).

Tabel 3: Resultaten in week 26 van een factorieel onderzoek met ertugliflozine en sitagliptine als add-on-combinatiebehandeling met metformine vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen als monotherapie*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Sitagliptine 100 mg	Ertugliflozine 5 mg + Sitagliptine 100 mg	Ertugliflozine 15 mg + Sitagliptine 100 mg
HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Uitgangswaarde	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Verandering ten opzichte	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Verskil met Sitagliptine				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Ertugliflozine 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Ertugliflozine 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
(LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)					
Patiënten [N (%)] met HbA_{1c} < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Lichaamsgewicht (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Uitgangswaarde (gemiddelde)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Verskil met sitagliptine (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor tijd, uitgangswaarde van de eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] p < 0,001 vergeleken met de controlegroep.

[§] p < 0,001 vergeleken met de overeenkomende dosis van ertugliflozine of sitagliptine (gebaseerd op gecorrigeerde odds-ratio-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Ertugliflozine als add-on-combinatiebehandeling met metformine en sitagliptine

In totaal namen 463 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine (≥ 1500 mg/dag) en sitagliptine 100 mg eenmaal daags deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine. De patiënten werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo, eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine en sitagliptine (zie tabel 4).

Tabel 4: Resultaten in week 26 van een add-on-onderzoek naar ertugliflozine in combinatie met metformine en sitagliptine*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,1	8,0	8,0
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Patiënten [N (%)] met HbA_{1c} < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Uitgangswaarde (gemiddelde)	87,6	86,6	86,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor tijd, eerdere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, uitgangswaarde van de eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] $p \leq 0,001$ vergeleken met placebo.

[§] $p < 0,001$ vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Actief gecontroleerd onderzoek naar ertugliflozine versus glimepiride als add-on-combinatiebehandeling met metformine

In totaal namen 1326 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine als monotherapie deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 52 weken durend, met actieve comparator gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met metformine. Deze patiënten, die metformine als monotherapie (≥ 1500 mg/dag) kregen, werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of glimepiride eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine. Glimepiride werd gestart met 1 mg/dag en omhoog getitreerd naar een maximale dosis van 6 of 8 mg/dag (afhankelijk van de maximale goedgekeurde dosis in elk land) of een maximale verdraagbare dosis of omlaag getitreerd om hypoglykemie te vermijden of te behandelen. De gemiddelde dagelijkse dosis van glimepiride was 3 mg (zie tabel 5).

Tabel 5: Resultaten in week 52 van een actief gecontroleerd onderzoek ter vergelijking van ertugliflozine met glimepiride als add-on-behandeling bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine*

	Ertugliflozine	Ertugliflozine	Glimepiride
HbA_{1c} (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Uitgangswaarde (gemiddelde)	7,8	7,8	7,8
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Vershil met glimepiride (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Patiënten [N (%)] met HbA_{1c} < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Uitgangswaarde (gemiddelde)	87,9	85,6	86,8
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-3,0	-3,4	0,9
Vershil met glimepiride (LS-gemiddelde [†] , 95 %-BI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor tijd, eerdere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, uitgangswaarde van de eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] Niet-inferioriteit wordt aangetoond als de bovengrens van het tweezijdige 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het gemiddelde verschil lager dan 0,3 % is.

[§] p < 0,001 vergeleken met glimepiride.

Ertugliflozine als add-on-combinatiebehandeling met insuline (met of zonder metformine)

In een 18 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd, glykemisch deelonderzoek van VERTIS CV werden in totaal 1065 patiënten met type 2-diabetes mellitus en vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte met onvoldoende bloedglucoseregulatie (hemoglobine A_{1c} [HbA_{1c}] tussen 7 % en 10,5 %) met een achtergrondtherapie van insuline ≥ 20 eenheden/dag (59 % van de patiënten kreeg ook metformine ≥ 1500 mg/dag) gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo eenmaal daags (zie tabel 6).

Tabel 6: Resultaten in week 18 van een add-on-onderzoek naar ertugliflozine in combinatie met insuline (met of zonder metformine) bij patiënten met type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,4	8,4	8,4
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	-0,6 [‡] (-0,7, -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8, -0,5)	
Patiënten [N (%)] met HbA_{1c} < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Uitgangswaarde (gemiddelde)	93,8	92,1	93,3
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	-1,6 [‡] (-2,1, -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4, -1,4)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor tijd, insulinestratum, uitgangswaarde van de eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] p < 0,001 vergeleken met placebo.

[§] p < 0,001 vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Ertugliflozine als add-on-combinatiebehandeling met metformine en een sulfonyleureum

In een 18 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd, glykemisch deelonderzoek van VERTIS CV werden in totaal 330 patiënten met type 2-diabetes mellitus en vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte met onvoldoende bloedglucoseregulatie (HbA_{1c} tussen 7 % en 10,5 %) met een achtergrondtherapie van metformine $\geq$ 1500 mg/dag en een sulfonyleureum gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo eenmaal daags (zie tabel 7).

Tabel 7: Resultaten in week 18 van een add-on-onderzoek naar ertugliflozine in combinatie met metformine en een sulfonyleureum bij patiënten met type 2-diabetes mellitus*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,4	8,3	8,3
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0, -0,5)	
Patiënten [N (%)] met HbA_{1c} < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Lichaamsgewicht (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Uitgangswaarde (gemiddelde)	92,1	92,9	90,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Verschil met placebo (LS-gemiddelde [‡] , 95 %-BI)	-1,6 [‡] (-2,3, -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6, -1,2)	

* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

[†] Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor tijd, uitgangswaarde van de eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

[‡] p < 0,001 vergeleken met placebo.

[§] p < 0,001 vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiple imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

Nuchtere plasmaglucose

In drie placebogecontroleerde onderzoeken resulteerde ertugliflozine in statistisch significante dalingen in de nuchtere plasmaglucosespiegel (*fasting plasma glucose*, FPG). Voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg bedroegen de voor placebo gecorrigeerde dalingen in FPG respectievelijk 1,92 en 2,44 mmol/l als monotherapie, 1,48 en 2,12 mmol/l als add-on bij metformine en 1,40 en 1,74 mmol/l als add-on bij metformine en sitagliptine.

De combinatie van ertugliflozine en sitagliptine bij een bestaande behandeling met metformine resulteerde in significant grotere dalingen in de FPG vergeleken met sitagliptine of ertugliflozine alleen. De combinatie van ertugliflozine 5 of 15 mg en sitagliptine resulteerde in incrementele dalingen in de FPG van respectievelijk 0,46 en 0,65 mmol/l vergeleken met ertugliflozine alleen of 1,02 en 1,28 mmol/l vergeleken met sitagliptine alleen.

Werkzaamheid bij patiënten met HbA_{1c} ≥ 9 % bij aanvang

In het onderzoek naar ertugliflozine in combinatie met metformine bij patiënten met een HbA_{1c} bij aanvang van 7-10,5 % bedroegen de voor placebo gecorrigeerde dalingen in HbA_{1c} voor de subgroep patiënten in het onderzoek met een HbA_{1c} bij aanvang van ≥ 9 % met ertugliflozine 5 mg en 15 mg respectievelijk 1,31 % en 1,43 %.

In het onderzoek bij patiënten die onvoldoende onder controle waren met metformine en met een HbA_{1c} bij aanvang van 7,5-11 %, in de subgroep patiënten met een HbA_{1c} bij aanvang van ≥ 10 % resulteerde de combinatie van ertugliflozine 5 mg of 15 mg met sitagliptine in dalingen in HbA_{1c} van respectievelijk 2,35 % en 2,66 %, vergeleken met 2,10 %, 1,30 % en 1,82 % voor respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en sitagliptine alleen.

Bloeddruk

Als add-on met metformine resulteerden ertugliflozine 5 mg en 15 mg in statistisch significante, voor placebo gecorrigeerde dalingen in de systolische bloeddruk (SBP) van respectievelijk 3,7 mmHg en

4,5 mmHg. Als add-on met metformine en sitagliptine resulteerden ertugliflozine 5 mg en 15 mg in statistisch significante voor placebo gecorrigeerde dalingen in SBP van respectievelijk 2,9 mmHg en 3,9 mmHg.

In een 52 weken durend, actief gecontroleerd onderzoek versus glimepiride bedroegen dalingen ten opzichte van de uitgangswaarde in SBP respectievelijk 2,2 mmHg en 3,8 mmHg voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg, terwijl proefpersonen die behandeld werden met glimepiride een stijging in SBP hadden van 1,0 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde.

Subgroepanalyse

Bij patiënten met type 2-diabetes die werden behandeld met ertugliflozine in combinatie met metformine, werden klinisch relevante dalingen in HbA_{1c} waargenomen in subgroepen onderverdeeld naar leeftijd, geslacht, afkomst, etniciteit, geografische regio, *body mass index* (BMI)- en HbA_{1c}-uitgangswaarden en duur van type 2-diabetes mellitus.

Cardiovasculaire uitkomsten

Het effect van ertugliflozine op cardiovasculair risico bij volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus en vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte werd geëvalueerd in het VERTIS CV-onderzoek, een multicenter, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, *event-driven* (voorvalgestuurd) onderzoek. In het onderzoek werd het risico op een ernstig ongewenst cardiovasculair voorval (*major adverse cardiovascular event*, MACE) vergeleken tussen ertugliflozine en placebo wanneer deze werden toegevoegd aan en gelijktijdig gebruikt met standaardbehandelingen voor diabetes en atherosclerotische cardiovasculaire ziekte.

Een totaal van 8246 patiënten werd gerandomiseerd (placebo N=2747, ertugliflozine 5 mg N=2752, ertugliflozine 15 mg N=2747) en gedurende een mediane periode van 3 jaar gevolgd. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en ongeveer 70 % was man.

Alle patiënten in het onderzoek hadden onvoldoende gereguleerde type 2-diabetes mellitus bij aanvang (HbA_{1c} hoger dan of gelijk aan 7 %). De gemiddelde duur van type 2-diabetes mellitus was 13 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} bij aanvang was 8,2 % en de gemiddelde eGFR was 76 ml/min/1,73 m². Bij aanvang werden de patiënten behandeld met een (32 %) of meer (67 %) antidiabetica, waaronder metformine (76 %), insuline (47 %), sulfonyleureumderivaten (41 %), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers (11 %) en glucagonachtige peptide-1 (GLP-1)-receptoragonisten (3 %).

Bijna alle patiënten (99 %) hadden vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte bij aanvang. Ongeveer 24 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van hartfalen. Het primaire eindpunt in VERTIS CV was de tijd tot het eerste optreden van MACE (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale beroerte).

Ertugliflozine toonde niet-inferioriteit versus placebo aan voor MACE (zie tabel 8). De resultaten voor de afzonderlijke doses van 5 mg en 15 mg kwamen overeen met de resultaten voor de groepen met gecombineerde doses.

Bij patiënten behandeld met ertugliflozine lag het percentage ziekenhuisopnames voor hartfalen lager dan bij patiënten behandeld met placebo (zie tabel 8 en figuur 1).

Tabel 8: Analyse van MACE, MACE-componenten en ziekenhuisopname voor hartfalen afkomstig uit het VERTIS CV-onderzoek*

Eindpunt[†]	Placebo (N = 2747)		Ertugliflozine (N = 5499)		Hazardratio vs. placebo (BI)[‡]
	N (%)	Incidentie (per 100 patiëntjaren)	N (%)	Incidentie (per 100 patiëntjaren)	
MACE (CV-overlijden, niet-fataal MI of niet-fatale beroerte)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85, 1,11)
Niet-fataal MI	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86, 1,27)
Niet-fatale beroerte	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76, 1,32)
CV-overlijden	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77, 1,11)
Ziekenhuisopname voor hartfalen[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54, 0,90)

N=Aantal patiënten, BI=Betrouwbaarheidsinterval, CV=Cardiovasculair, MI=Myocardinfarct.

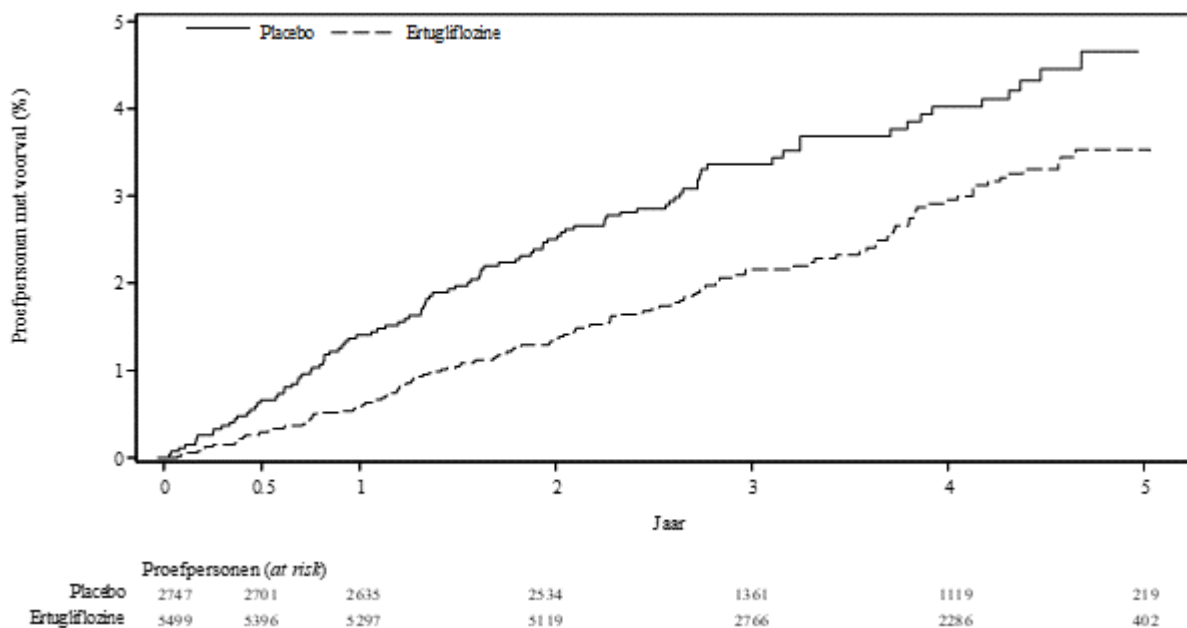
* Intent-to-treat-analyseset.

[†] MACE werd geëvalueerd bij proefpersonen die ten minste één dosis onderzoeksmedicatie innamen. Voor proefpersonen die vóór het einde van het onderzoek met de onderzoeksmedicatie stopten, werden voorvallen die meer dan 365 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie plaatsvonden, gecensureerd. Andere eindpunten werden geëvalueerd met gebruikmaking van alle gerandomiseerde proefpersonen en voorvallen die op enig moment na de eerste dosis onderzoeksmedicatie tot de datum van het laatste contact plaatsvonden. Het totale aantal eerste voorvallen werd geanalyseerd voor elk eindpunt.

[‡] Voor MACE is een BI van 95,6 % gepresenteerd, voor andere eindpunten is een BI van 95 % gepresenteerd.

[#] Niet geëvalueerd voor statistische significantie aangezien het geen deel uitmaakte van de vooraf gespecificeerde sequentiële testprocedure.

Figuur 1: Tijd tot het eerste optreden van ziekenhuisopname voor hartfalen



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Segluromet in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van type 2-diabetes (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Segluromet

Van Segluromet is aangetoond dat het bio-equivalent is aan gelijktijdige toediening van overeenkomende doses ertugliflozine en metformine tabletten.

Ertugliflozine

Algemene inleiding

De farmacokinetiek van ertugliflozine is bij gezonde proefpersonen en patiënten met type 2-diabetes vergelijkbaar. De gemiddelde AUC en C_{max} in het plasma bij *steady-state* bedroegen respectievelijk 398 ng·u/ml en 81 ng/ml bij behandeling met eenmaal daags 5 mg ertugliflozine en respectievelijk 1193 ng·u/ml en 268 ng/ml bij behandeling met eenmaal daags 15 mg ertugliflozine. De *steady-state* wordt 4 tot 6 dagen na eenmaaldaagse toediening van ertugliflozine bereikt. Ertugliflozine vertoont geen tijdsafhankelijke farmacokinetiek en accumuleert in plasma tot 10-40 % na meervoudige toediening.

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg en 15 mg ertugliflozine werden de piekplasmaconcentraties (mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie [T_{max}]) van ertugliflozine in nuchtere toestand 1 uur na de dosis bereikt. De C_{max} en AUC van ertugliflozine in het plasma stijgen op dosisproportionele wijze na enkelvoudige doses van 0,5 mg tot 300 mg en na meervoudige doses van 1 mg tot 100 mg. De absolute orale biologische beschikbaarheid van ertugliflozine na toediening van een dosis van 15 mg is ongeveer 100 %.

Toediening van ertugliflozine met een vetrijke en calorierijke maaltijd verlaagt de $C_{\max}$ van ertugliflozine met 29 % en verlengt de $T_{\max}$ met 1 uur, maar verandert de AUC niet vergeleken met de nuchtere toestand. Het waargenomen effect van voedsel op de farmacokinetiek van ertugliflozine wordt niet als klinisch relevant beschouwd en ertugliflozine kan worden toegediend met of zonder voedsel. In klinische fase 3-onderzoeken werd ertugliflozine toegediend zonder rekening te houden met maaltijden.

De effecten van een vetrijke maaltijd op de farmacokinetiek van ertugliflozine en metformine bij toediening als Segluromet tabletten zijn vergelijkbaar met de effecten die zijn gemeld voor de afzonderlijke tabletten. Voedsel had geen noemenswaardig effect op de $AUC_{\inf}$ van ertugliflozine of metformine, maar verminderde de gemiddelde $C_{\max}$ van ertugliflozine met ongeveer 41 % en de $C_{\max}$ van metformine met ongeveer 29 % vergeleken met de nuchtere toestand.

Ertugliflozine is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP)-transporters.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bij *steady-state* van ertugliflozine na een intraveneuze dosis bedraagt 86 l. De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine bedraagt 93,6 % en is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van ertugliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet noemenswaardig veranderd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De verhouding bloed/plasmaconcentratie van ertugliflozine is 0,66.

Ertugliflozine is *in vitro* geen substraat van organische aniontransporters (OAT1, OAT3), organische kationtransporters (OCT1, OCT2) of organische aniontransporterende polypeptiden (OATP1B1, OATP1B3).

Biotransformatie

Metabolisme is het voornaamste klaringsmechanisme voor ertugliflozine. De belangrijkste metabole route voor ertugliflozine is UGT1A9- en UGT2B7-gemedieerde O-glucuronidering tot twee glucuroniden die farmacologisch inactief zijn bij klinisch relevante concentraties. CYP-gemedieerd (oxidatief) metabolisme van ertugliflozine is minimaal (12 %).

Eliminatie

De gemiddelde systemische plasmaklaring na een intraveneuze dosis van 100 µg bedroeg 11 l/u. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met type 2-diabetes en een normale nierfunctie werd geschat op 17 uur, gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse. Na toediening van een orale [^{14}C]-ertugliflozineoplossing aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 41 % en 50 % van de aan het geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in respectievelijk de feces en de urine. Slechts 1,5 % van de toegediende dosis werd uitgescheiden als onveranderde ertugliflozine in de urine en 34 % als onveranderde ertugliflozine in de feces, wat waarschijnlijk het gevolg is van uitscheiding via de gal van glucuronidemetabolieten en vervolgens hydrolyse naar de moederverbinding.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

In een klinisch farmacologisch fase 1-onderzoek bij patiënten met type 2-diabetes en een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zoals bepaald aan de hand van de eGFR) waren de gemiddelde toenames in de AUC van ertugliflozine na toediening van een enkelvoudige dosis van 15 mg ertugliflozine $\leq 1,7$ -voudig, vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze toenames in de AUC van ertugliflozine worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er waren geen klinisch betekenisvolle verschillen in de $C_{\max}$ -waarden van ertugliflozine tussen de groepen met een verschillende nierfunctie. De uitscheiding van glucose in 24-uurs urine nam af naarmate de

nierfunctiestoornis ernstiger was (zie rubriek 4.4). De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine werd niet beïnvloed bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Een matige leverfunctiestoornis (gebaseerd op de Child-Pugh-classificatie) leidde niet tot een toename van de blootstelling aan ertugliflozine. De AUC van ertugliflozine nam af met ongeveer 13 % en de $C_{\max}$ nam af met ongeveer 21 % vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. Deze afname in de blootstelling aan ertugliflozine wordt niet als klinisch betekenisvol beschouwd. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een Child-Pugh klasse C (ernstige) leverfunctiestoornis. De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine werd niet beïnvloed bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken met ertugliflozine bij pediatrische patiënten uitgevoerd.

Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en afkomst

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse hebben leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en afkomst geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ertugliflozine.

Geneesmiddelinteracties

In vitro beoordeling van ertugliflozine

In *in-vitro*-onderzoeken remden of inactiverden ertugliflozine en ertugliflozineglucuroniden de CYP's 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 of 3A4 niet, en induceerden ze de CYP's 1A2, 2B6 of 3A4 niet. Ertugliflozine en ertugliflozineglucuroniden remden *in vitro* de activiteit van de UGT's 1A6, 1A9 of 2B7 niet. Ertugliflozine was een zwakke remmer van de UGT's 1A1 en 1A4 *in vitro* bij hogere concentraties die niet klinisch relevant zijn. Ertugliflozineglucuroniden hadden geen effect op deze isovormen. In het algemeen is het onwaarschijnlijk dat ertugliflozine de farmacokinetiek beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze enzymen worden geëlimineerd.

Ertugliflozine of ertugliflozineglucuroniden hebben bij klinisch relevante concentraties *in vitro* geen noemenswaardig remmend effect op P-gp, OCT2-, OAT1- of OAT3-transporters of transporterende polypeptiden OATP1B1 en OATP1B3. In het algemeen is het onwaarschijnlijk dat ertugliflozine de farmacokinetiek beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten van deze transporters zijn.

Metformine

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van een metforminehydrochloride 500 mg tablet toegediend in nuchtere toestand is ongeveer 50-60 %. Onderzoeken met enkelvoudige orale doses van metforminehydrochloride tabletten van 500 mg tot 1500 mg, en 850 mg tot 2550 mg, geven aan dat er geen sprake is van dosisproportionaliteit met oplopende doses, wat het gevolg is van verminderde absorptie in plaats van een verandering in de uitscheiding. Bij gebruikelijke klinische doses en doseringsschema's van metforminehydrochloride tabletten worden *steady-state* plasmaconcentraties van metformine bereikt binnen 24-48 uur en zijn ze over het algemeen $< 1 \mu\text{g/ml}$. Gedurende gecontroleerde klinische onderzoeken met metformine waren de maximale plasmaspiegels van metformine niet hoger dan $5 \mu\text{g/ml}$, zelfs niet bij maximumdoses.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine, zoals aangetoond met een ongeveer 40 % lagere $C_{\max}$, een 25 % kleinere AUC en een verlenging van 35 minuten tot $T_{\max}$ na toediening van één 850 mg tablet metformine met voedsel, vergeleken met dezelfde tabletsterkte nuchter toegediend. De klinische relevantie van deze afnames is onbekend.

Distributie

Het schijnbare distributievolume (V/F) van metformine na enkelvoudige orale doses metforminehydrochloride tabletten 850 mg is gemiddeld 654 ± 358 l. Metformine wordt in verwaarloosbare mate aan plasma-eiwitten gebonden. Metformine verdeelt zich in erythrocyten.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring is ongeveer 3,5 keer hoger dan de creatinineklaring, wat erop wijst dat tubulaire secretie de belangrijkste route voor de uitscheiding van metformine is. Na orale toediening wordt ongeveer 90 % van de opgenomen metformine binnen de eerste 24 uur via de renale route uitgescheiden, met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6,2 uur.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn de plasma- en bloedhalfwaardetijd van metformine verlengd en is de renale klaring evenredig afgenomen met de afname van de eGFR (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met metformine uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en afkomst

Beperkte gegevens van gecontroleerde farmacokinetische onderzoeken naar metformine bij gezonde oudere proefpersonen duiden erop dat de totale plasmaklaring van metformine verlaagd is, de halfwaardetijd verlengd en de $C_{\max}$ verhoogd, vergeleken met gezonde jonge proefpersonen. Aan de hand van deze gegevens lijkt het erop dat de verandering in de farmacokinetiek van metformine bij het ouder worden voornamelijk het gevolg is van een verandering in de nierfunctie.

Bij analyse naar geslacht waren er geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters van metformine tussen normale proefpersonen en patiënten met type 2-diabetes. Evenzo was het bloedglucoseverlagende effect van metformine in gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met type 2-diabetes bij mannen en vrouwen vergelijkbaar.

Er zijn geen onderzoeken naar de farmacokinetische parameters van metformine naar afkomst uitgevoerd. In gecontroleerde klinische onderzoeken naar metformine bij patiënten met type 2-diabetes was het bloedglucoseverlagende effect bij witte (n=249), zwarte (n=51) en Latijns-Amerikaanse personen (n=24) vergelijkbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Algehele toxiciteit

Ertugliflozine

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde orale dosering werden uitgevoerd bij muizen, ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 13, 26 en 39 weken. Tekenen van toxiciteit die als nadelig werden beschouwd, werden over het algemeen waargenomen bij blootstellingen hoger dan of gelijk aan 77 keer de ongebonden blootstelling (AUC) bij de mens bij een maximale aanbevolen dosis voor mensen (MRHD, *maximum recommended human dose*) van 15 mg/dag. De meeste toxiciteit kwam overeen met farmacologie gerelateerd aan glucoseverlies via de urine en omvatte afgenomen lichaamsgewicht en lichaamsvet, een verhoogde voedselconsumptie, diarree, dehydratie, verlaagd serumglucose en stijgingen in andere serumparameters die een toegenomen eiwitmetabolisme weergeven, gluconeogenese en stoornissen in de elektrolytbalans, en urineveranderingen zoals polyurie, glucosurie en calciurie. Microscopische veranderingen die verband houden met glucosurie en/of calciurie die alleen werden waargenomen bij knaagdieren omvatten dilatatie van niertubuli, hypertrofie van de zona glomerulosa van de bijnieren (ratten) en toegenomen trabeculair bot (ratten). Met uitzondering van emesis, waren er geen nadelige bevindingen met betrekking tot toxiciteit bij honden bij 379 keer de ongebonden blootstelling (AUC) bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag.

Carcinogenese

Ertugliflozine

In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd ertugliflozine toegediend via een orale sonde in doses van 5, 15 en 40 mg/kg/dag. Er waren geen aan ertugliflozine gerelateerde neoplastische bevindingen bij doses tot maximaal 40 mg/kg/dag (ongeveer 41 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag gebaseerd op de AUC). In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werd ertugliflozine toegediend via een orale sonde in doses van 1,5, 5 en 15 mg/kg/dag. Aan ertugliflozine gerelateerde neoplastische bevindingen omvatten een verhoogde incidentie van benigne adrenaal medullair feochromocytoom bij mannetjesratten bij 15 mg/kg/dag. Deze bevinding werd toegeschreven aan malabsorptie van koolhydraten, die leidt tot een veranderde calciumhemostase en werd niet als relevant voor het risico bij de mens beschouwd. Het no-observed-effect level (NOEL, niveau waarop geen effect wordt waargenomen) voor neoplasie was 5 mg/kg/dag (ongeveer 16 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag).

Metformine

Langetermijnonderzoeken naar carcinogeniciteit zijn uitgevoerd bij ratten (toedieningsduur van 104 weken) en muizen (toedieningsduur van 91 weken) bij doses tot en met respectievelijk 900 mg/kg/dag en 1500 mg/kg/dag. Deze doses zijn beide ongeveer 4 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens van 2000 mg, gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak. Zowel bij mannetjes- als vrouwtjesmuizen werden geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit met metformine gevonden. Evenzo werd er geen tumorvormend potentieel waargenomen met metformine bij mannetjesratten. Er was echter wel een verhoogde incidentie van benigne stromale uteruspoliepen bij vrouwtjesratten die werden behandeld met 900 mg/kg/dag.

Mutagenese

Ertugliflozine

Ertugliflozine was niet mutageen of clastogeen met of zonder metabole activatie bij de microbiële terugmutatietest, *in vitro* cytogenetische (humane lymfocyten) test en de *in vivo* micronucleustest bij ratten.

Metformine

Er waren geen aanwijzingen voor mutageen potentieel van metformine bij de volgende *in vitro* testen: Ames-test (*S. typhimurium*), genmutatietest (lymfoomcellen van muizen) of test op chromosoomafwijkingen (humane lymfocyten). De resultaten bij de *in vivo* micronucleustest bij de muis waren ook negatief.

Reproductietoxicologie

Ertugliflozine

In het onderzoek naar vruchtbaarheid en embryonale ontwikkeling bij de rat kregen mannetjes- en vrouwtjesratten 5, 25 en 250 mg/kg/dag ertugliflozine toegediend. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij 250 mg/kg/dag (ongeveer 386 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag, gebaseerd op vergelijkingen van de AUC). Ertugliflozine had geen nadelige invloed op de ontwikkelingsuitkomsten bij ratten en konijnen bij maternale blootstellingen die respectievelijk 239 en 1069 keer de blootstelling bij de mens waren bij de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. Bij een maternaal toxische dosis bij ratten (250 mg/kg/dag) werden een lagere foetale levensvatbaarheid en een hogere incidentie van viscerale misvorming waargenomen bij een maternale blootstelling die 510 keer de maximale klinische dosis van 15 mg/dag bedroeg.

In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling werden een verminderde postnatale groei en ontwikkeling waargenomen bij ratten die ertugliflozine kregen toegediend vanaf dag 6 van de dracht tot en met lactatiedag 21 bij ≥ 100 mg/kg/dag (naar schatting 239 keer de blootstelling bij de mens bij de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC). De seksuele rijping was bij beide geslachten vertraagd bij 250 mg/kg/dag (naar schatting 620 keer de MRHD bij 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC).

Wanneer ertugliflozine werd toegediend aan jonge ratten vanaf postnatale dag (PND) 21 tot PND 90, een periode van nierontwikkeling overeenkomend met het late tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens, werden een toegenomen gewicht van de nieren, dilatatie van het nierbekken en de niertubuli en mineralisatie van de niertubuli gezien bij een blootstelling van 13 keer de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. Effecten op het bot (kortere femurlengte, toegenomen trabeculair bot in het femur) en effecten van vertraagde puberteit werden waargenomen bij een blootstelling van 817 keer de MRHD van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. De effecten op de nieren en het bot waren niet volledig reversibel na de herstelperiode van 1 maand.

Metformine

De vruchtbaarheid van mannetjes- of vrouwtjesratten werd niet beïnvloed door metformine bij toediening in doses tot 600 mg/kg/dag, wat ongeveer 3 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens is, gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak. Metformine had geen nadelige invloed op de ontwikkelingsuitkomstmaten bij toediening aan ratten en konijnen in doses van maximaal 600 mg/kg/dag. Dit is een blootstelling van ongeveer 2 en 6 keer de blootstelling van de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 2000 mg, gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak voor respectievelijk ratten en konijnen. Bepaling van foetale concentraties liet een gedeeltelijke placentabarrière voor metformine zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Povidon K29-32 (E1201)

Microkristallijne cellulose (E460)
Crospovidon (E1202)
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten en Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Carnaubawas (E903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten en Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Carnaubawas (E903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC/PA/Alu blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 14, 28, 56, 60, 168, 180 en 196 filmomhulde tabletten in ongeperforeerde blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 30x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsafleveringsverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

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

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2018

Datum van laatste verlenging: 9 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglutaminezuur, gelijk aan 2,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten
196 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENVERPAKKING SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglytaminezuur, gelijk aan 2,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

49 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/18/1265/029

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 2,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyrog glutaminezuur, gelijk aan 2,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten
196 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 2,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENVERPAKKING SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglytaminezuur, gelijk aan 2,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

49 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/18/1265/030

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 2,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyrog glutaminezuur, gelijk aan 7,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten
196 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENVERPAKKING SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglytaminezuur, gelijk aan 7,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

49 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/18/1265/031

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 7,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR SEGLUOMET 7,5 mg/850 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Segluomet 7,5 mg/850 mg tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyrog glutaminezuur, gelijk aan 7,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten
196 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 7,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENVERPAKKING SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ertugliflozine L-pyroglytaminezuur, gelijk aan 7,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

49 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1265/032

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

segluomet 7,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
ertugliflozine/metforminehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Segluromet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Segluromet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Segluromet?

Segluromet bevat twee werkzame stoffen: ertugliflozine en metformine. Deze horen bij een groep geneesmiddelen die 'orale antidiabetica' heten. U neemt deze medicijnen via de mond in bij diabetes.

- Ertugliflozine behoort tot de groep geneesmiddelen die natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2)-remmers worden genoemd.
- Metformine behoort tot de groep geneesmiddelen die biguaniden worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Segluromet verlaagt de bloedsuikerspiegel bij volwassen patiënten (van 18 jaar en ouder) met type 2-diabetes.
- Het kan ook helpen hartfalen te voorkomen bij patiënten met type 2-diabetes.
- Segluromet kan worden gebruikt in plaats van de afzonderlijke tabletten met ertugliflozine en metformine.
- Segluromet kan alleen worden gebruikt of met bepaalde andere geneesmiddelen die de bloedsuiker verlagen.
- U moet uw voedings- en lichaamsbewegingsplan blijven volgen terwijl u Segluromet gebruikt.

Hoe werkt Segluromet?

- Ertugliflozine werkt door het SGLT2-eiwit in uw nieren te blokkeren. Hierdoor wordt de suiker uit uw bloed in uw urine uitgescheiden.
- Metformine verlaagt de hoeveelheid suiker die uw lichaam aanmaakt.

Wat is type 2-diabetes?

Type 2-diabetes is een aandoening waarbij uw lichaam niet genoeg insuline aanmaakt of de insuline die uw lichaam aanmaakt werkt niet zo goed als zou moeten. Hierdoor heeft u veel suiker in uw bloed. Te veel suiker in uw bloed kan leiden tot ernstige medische problemen, zoals hartziekten, nierziekten, blindheid en een slechte bloedsomloop.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een ernstig verminderde nierfunctie heeft of dialyse nodig heeft.
- Als u diabetes heeft die niet onder controle is, met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedsuikerspiegel), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaatacidose (zie 'Risico op lactaatacidose' hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een aandoening waarbij stoffen met de naam ketonlichamen zich in het bloed ophopen waardoor een diabetisch precoma kan ontstaan. Verschijnselen hiervan kunnen zijn maagpijn, snel en diep ademen, slaperigheid of uw adem kan een ongewone fruitgeur krijgen.
- Als u een ernstige infectie heeft of uitgedroogd bent.
- Als u onlangs een hartaanval heeft gehad of als u ernstige problemen met de bloedsomloop heeft, zoals een 'shock' of ademhalingsproblemen.
- Als u leverproblemen heeft.
- Als u veel alcohol drinkt, regelmatig of alleen af en toe (zie 'Waar moet u op letten met alcohol?').

Gebruik Segluromet niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u Segluromet gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Risico op lactaatacidose

Segluromet kan een zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking met de naam lactaatacidose veroorzaken, in het bijzonder als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontstaan van lactaatacidose is ook verhoogd bij diabetes die niet onder controle is, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholconsumptie, uitdroging (zie voor meer informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een gedeelte van het lichaam minder zuurstof krijgt (zoals een acute ernstige hartziekte).

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voor verdere instructies.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts voor verdere instructies als:

- Bekend is dat u een genetisch overgeërfde ziekte heeft die de mitochondriën (de delen in cellen die energie produceren) aantast, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie, myopathie, lactaatacidose en beroerteachtige episodes) of van moederszijde overgeërfde diabetes en doofheid (MIDD).
- U een van de volgende klachten heeft nadat u met metformine bent begonnen: epileptische aanvallen, verminderde vaardigheden die met het verstand te maken hebben (bijvoorbeeld leren en onthouden), moeite met lichamelijke bewegingen, klachten die duiden op beschadiging van zenuwen (bijvoorbeeld pijn of gevoelloosheid), migraine en doofheid.

Stop kortdurend met het gebruik van Segluromet als u een aandoening heeft waardoor

uitdroging kan ontstaan (aanzienlijk verlies van lichaamsvocht) zoals hevig braken, diarree, koorts, blootstelling aan warmte of als u minder vocht drinkt dan normaal. Neem contact op met uw arts voor verdere instructies.

Stop met het gebruiken van Segluromet en neem onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u verschijnselen van lactaatacidose krijgt, omdat deze aandoening tot coma kan leiden.

Verschijnselen van lactaatacidose zijn onder meer:

- braken
- maagpijn (buikpijn)

- spierkrampen
- een algemeen gevoel van zich niet lekker voelen met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademen
- verlaagde lichaamstemperatuur en hartslag
- lactatacidose is een medisch spoedgeval en moet worden behandeld in een ziekenhuis.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat en terwijl u dit middel gebruikt, als u:

- nierproblemen heeft. Uw arts kan uw bloed onderzoeken om te controleren hoe goed uw nieren werken.
- een urineweginfectie heeft of heeft gehad.
- schimmelinfecties van de vagina of penis heeft of heeft gehad.
- type 1-diabetes heeft. U mag dan geen Segluromet gebruiken, omdat het bij mensen met type 1-diabetes leidt tot een hoger risico op diabetische ketoacidose.
- andere geneesmiddelen voor diabetes gebruikt; u heeft meer kans om een lage bloedsuikerspiegel te krijgen met bepaalde geneesmiddelen.
- misschien een risico op uitdroging heeft (bijvoorbeeld als u geneesmiddelen gebruikt die ervoor zorgen dat u beter kunt plassen [diuretica, plasmiddelen] of de bloeddruk verlagen of als u 65 jaar of ouder bent). Vraag naar manieren om uitdroging te voorkomen.
- last heeft van snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken, maagpijn, overmatige dorst, snel en diep ademen, verwardheid, ongewone slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van uw adem, een zoete smaak of metaalsmaak in uw mond of een afwijkende geur van uw urine of zweet. Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze verschijnselen kunnen een teken van ‘diabetische ketoacidose’ zijn, een probleem dat u bij diabetes kunt krijgen door een verhoogde hoeveelheid ‘ketonlichamen’ in uw urine of bloed. Dit kan worden gezien in testen. Het risico op ontstaan van diabetische ketoacidose kan verhoogd zijn bij langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, uitdroging, plotselinge verlagingen in de dosis insuline, of een grotere behoefte aan insuline als gevolg van een grote operatie of ernstige ziekte.

Het is belangrijk dat u regelmatig uw voeten controleert. Houd u ook aan alle andere adviezen over de verzorging van uw voeten die u van uw zorgverlener krijgt.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, roodheid, of zwelling van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, met koorts of een algemeen gevoel van zich niet lekker voelen. Deze symptomen kunnen wijzen op een zeldzame maar ernstige of zelfs levensbedreigende infectie, die necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen genoemd wordt, dat het weefsel onder de huid beschadigt. Fournier-gangreen moet onmiddellijk worden behandeld.

Wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met insuline of geneesmiddelen die de insulineafgifte van de alvleesklier verhogen, kan er een lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) ontstaan. Uw arts kan de dosis van uw insuline of andere geneesmiddelen verlagen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met het gebruik van Segluromet tijdens en enige tijd na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u opnieuw mag beginnen met uw behandeling met Segluromet.

Tijdens de behandeling met Segluromet zal uw arts uw nierfunctie ten minste eenmaal per jaar controleren of vaker als u ouder bent en/of als u een verslechterende nierfunctie heeft.

Urineglucose

Door de manier waarop Segluromet werkt, zal uw urine positief op suiker (glucose) testen als u dit geneesmiddel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Het is niet bekend of dit geneesmiddel veilig en effectief is als het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Segluromet nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is mogelijk dat u vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig heeft, of het is mogelijk dat uw arts de dosis Segluromet moet aanpassen. Vertel het in het bijzonder aan uw arts:

- als u geneesmiddelen gebruikt die ervoor zorgen dat u beter kunt plassen (diuretica, plasmiddelen).
- als u andere geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid suiker in uw bloed verlagen, zoals insuline of geneesmiddelen die de insulineafgifte van de alvleesklier verhogen.
- als u geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van pijn en ontsteking (NSAID's en COX-2-remmers zoals ibuprofen en celecoxib).
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk (ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten).
- als u medicijnen gebruikt die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken (corticosteroïden). Bijvoorbeeld bij jeuk van de huid of astma.
- als u medicijnen tegen astma (bèta-2-antagonisten) gebruikt, zoals salbutamol of terbutaline.
- als uw nieren niet goed werken en u medicijnen gebruikt die de hoeveelheid metformine in uw bloed kunnen veranderen (verapamil, rifampicine, cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib or olaparib).

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), vertel dat dan aan uw arts.

Als u een injectie met een contrastmiddel dat jodium bevat moet krijgen, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u stoppen met het gebruiken van Segluromet vóór of op het moment van de injectie. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u opnieuw mag beginnen met uw behandeling met Segluromet.

Waar moet u op letten met alcohol?

Vermijd overmatige alcoholconsumptie als u Segluromet gebruikt, aangezien dit het risico op lactatacidose kan verhogen (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Segluromet een schadelijk effect op uw ongeboren baby kan hebben. Als u zwanger bent, bespreek dan met uw arts wat de beste manier is om uw bloedsuikerspiegel onder controle te houden terwijl u zwanger bent. Gebruik Segluromet niet als u zwanger bent.

Het is niet bekend of Segluromet in de moedermelk terechtkomt. Bespreek met uw arts wat de beste manier is om uw baby te voeden als u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik Segluromet niet als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar inname van dit geneesmiddel in combinatie met insuline of

geneesmiddelen die de insulineafgifte van de alvleesklier verhogen, kan ertoe leiden dat de bloedsuikerspiegel te laag wordt (hypoglykemie). Dit kan verschijnselen veroorzaken zoals beven, zweten en een verandering in het gezichtsvermogen, en kan uw rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Bestuur geen voertuig en gebruik geen gereedschap of machines als u zich duizelig voelt terwijl u Segluromet gebruikt.

Segluromet bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel mag u gebruiken?

- De aanbevolen dosering van Segluromet is tweemaal daags één tablet.
- De dosis Segluromet die u zult gebruiken, is afhankelijk van uw toestand en de hoeveelheid ertugliflozine en metformine die u nodig heeft om uw bloedsuikerspiegel onder controle te houden.
- Uw arts zal u de juiste dosis voorschrijven. Verander uw dosis niet, tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Inname van dit geneesmiddel

- Slik de tablet door. Als u moeite heeft om de tablet door te slikken, mag de tablet worden gebroken of fijngemalen.
- Neem tweemaal daags één tablet in. Probeer de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, dit helpt u te onthouden om hem in te nemen.
- Het is het beste om uw tablet bij de maaltijd in te nemen. Dit verlaagt de kans dat u maagklachten krijgt.
- U moet uw voedings- en lichaamsbewegingsplan blijven volgen terwijl u Segluromet gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Segluromet heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wat u moet doen als u bent vergeten dit medicijn in te nemen, hangt af van de tijd tot uw volgende pil.

- Duurt het 12 uur of langer tot uw volgende pil? Neem Segluromet in zodra u eraan denkt. Neem daarna de volgende pil zoals normaal.
- Duurt het minder dan 12 uur tot uw volgende pil? Sla de gemiste pil over. Neem de volgende pil op het normale tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis (twee doses tegelijk) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder met uw arts te overleggen. Als u stopt met dit geneesmiddel, kan uw bloedsuikerspiegel stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Lactatacidose (zeer zelden, kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Segluromet kan een zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking die lactatacidose genoemd wordt veroorzaken (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’). Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Segluromet en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis, omdat lactatacidose tot coma kan leiden.

Diabetische ketoacidose (zelden, kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

De verschijnselen van diabetische ketoacidose (zie ook de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’) zijn:

- verhoogde hoeveelheid ‘ketonlichamen’ in uw urine of bloed
- snel gewichtsverlies
- misselijkheid of braken
- maagpijn
- overmatige dorst
- snel en diep ademen
- verwardheid
- ongewone slaperigheid of vermoeidheid
- een zoete geur van uw adem, een zoete smaak of metaalsmaak in uw mond of een afwijkende geur van uw urine of zweet

Dit kan optreden ongeacht uw bloedsuikerspiegel. Uw arts kan beslissen om uw behandeling met Segluromet tijdelijk of definitief stop te zetten.

Necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen (niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Een ernstige infectie van weke delen van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ voor symptomen).

Als u last krijgt van een van de hierboven vermelde bijwerkingen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u last krijgt van de volgende bijwerkingen:

Urineweginfectie (zeer vaak, kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Bij een urineweginfectie kunt u last krijgen van:

- brandend gevoel bij het plassen
- troebele urine
- pijn in uw bekken of in uw rug (als uw nieren ontstoken zijn)

Het komt bijna nooit voor, maar krijgt u koorts of ziet u bloed in uw urine? Vertel dit dan meteen aan uw arts.

Uitdroging (te veel vocht uit uw lichaam verliezen; vaak, kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Bij uitdroging kunt u last krijgen van:

- droge mond
- duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, gevoel van zwakte, vooral als u opstaat
- flauwvallen

U kunt meer kans hebben om uitgedroogd te raken als u:

- nierproblemen heeft
- geneesmiddelen gebruikt die ervoor zorgen dat u beter kunt plassen (diuretica, plasmiddelen) of de bloeddruk verlagen
- 65 jaar of ouder bent

Lage bloedsuiker (hypoglykemie; vaak)

Uw arts zal u vertellen hoe u een lage bloedsuikerspiegel moet behandelen en wat u moet doen als u een van de onderstaande verschijnselen of tekenen heeft. Het is mogelijk dat uw arts de dosis van uw insuline of uw andere geneesmiddel voor diabetes verlaagt.

Tekenen en verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel kunnen zijn:

- hoofdpijn
- sufheid
- prikkelbaarheid
- honger
- duizeligheid
- verwardheid
- zweten
- zich zenuwachtig voelen
- zwakheid
- snelle hartslag

Als u last krijgt van een van de bovenstaande bijwerkingen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak

- vaginale schimmelinfectie (candidiase)
- misselijkheid
- braken
- diarree
- maagpijn
- verlies van eetlust

Vaak

- schimmelinfecties van de penis
- veranderingen in urineren, waaronder dringende behoefte om vaker te urineren, in grotere hoeveelheden, of 's nachts
- dorst
- vaginale jeuk
- verandering in smaak
- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven in de hoeveelheid ureum in uw bloed
- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven in de hoeveelheid totale en “slechte” cholesterol (*low density*-lipoproteïne (LDL)-cholesterol genoemd, een soort vet in uw bloed)
- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven in de hoeveelheid rode bloedcellen in uw bloed (hemoglobine genoemd)
- minder of weinig vitamine B₁₂ in uw bloed. Dat kunt u hieraan merken: u bent heel erg moe, uw tong doet pijn en is rood (ontsteking van de tong [glossitis]), een tintelend, prikkelend of doof gevoel (paresthesie), of uw huid is bleek of geel. Uw arts kan een paar testen laten doen om de oorzaak van uw klachten te vinden. Want sommige van deze klachten kunnen ook door diabetes komen. Of door andere gezondheidsproblemen die niet met diabetes te maken hebben.

Soms (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven met betrekking tot de nierfunctie (zoals ‘creatinine’)

Zeer zelden

- verstoringen in leverfunctietesten
- hepatitis (een leverprobleem)
- netelroos (galbulten)
- roodheid van de huid
- jeuk

Niet bekend

- huiduitslag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doordrukstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van geknoei vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn ertugliflozine en metformine.
 - Elke Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tablet bevat ertugliflozine L-pyroglutaminezuur, gelijk aan 2,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.
 - Elke Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tablet bevat ertugliflozine L-pyroglutaminezuur, gelijk aan 2,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.
 - Elke Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tablet bevat ertugliflozine L-pyroglutaminezuur, gelijk aan 7,5 mg ertugliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.
 - Elke Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tablet bevat ertugliflozine L-pyroglutaminezuur, gelijk aan 7,5 mg ertugliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: povidon (K29-32) (E1201), microkristallijne cellulose (E460), crospovidon (E1202), natriumlaurylsulfaat (E487), magnesiumstearaat (E470b).
 - Filmomhulling: Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletten en Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletten: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titaandioxide (E171),

rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), carnaubawas (E903).

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletten en Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletten: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), carnaubawas (E903).

Hoe ziet Segluromet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Segluromet 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beige, ovale, filmomhulde tabletten van 18 x 10 mm met aan één kant de '2.5/850' gestanst en aan de andere kant glad.
- Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn roze, ovale, filmomhulde tabletten van 19,1 x 10,6 mm met aan één kant '2.5/1000' gestanst en aan de andere kant glad.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn donkerbruine, ovale, filmomhulde tabletten van 18 x 10 mm met aan één kant '7.5/850' gestanst en aan de andere kant glad.
- Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn rode, ovale, filmomhulde tabletten van 19,1 x 10,6 mm met aan één kant '7.5/1000' gestanst en aan de andere kant glad.

Segluromet is verkrijgbaar in Alu/PVC/PA/Alu doordrukstrips. De verpakkingsgrootten zijn 14, 28, 56, 60, 168, 180 en 196 filmomhulde tabletten in ongeperforeerde doordrukstrips en 30x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsafleveringsverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Latvija

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.