

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodorku.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodorku.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Beżowa owalna tabletka powlekana o wymiarach 18 mm x 10 mm z „2.5/850” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Różowa owalna tabletka powlekana o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z „2.5/1000” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Ciemnobrązowa owalna tabletka powlekana o wymiarach 18 mm x 10 mm z „7.5/850” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Czerwona owalna tabletka powlekana o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z „7.5/1000” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Segluromet jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu cukrzycy typu 2 pomocniczo wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych:

- u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych metforminą i tymi produktami leczniczymi
- u pacjentów już leczonych ertugliflozyną w skojarzeniu z metforminą w postaci osobnych tabletek.

Wyniki badań dotyczące leczenia skojarzonego, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz badanych populacji pacjentów, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥ 90 ml/min)

Zalecana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę. Dawkę należy dostosować indywidualnie na podstawie obecnie stosowanego przez pacjenta schematu leczenia, skuteczności oraz tolerancji, stosując zalecaną dawkę dobową wynoszącą 5 mg lub 15 mg ertugliflozyny i nie przekraczając jednocześnie zalecanej maksymalnej dobowej dawki metforminy.

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową zaleca się wyrównanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Segluromet (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną glikemią podczas leczenia metforminą (samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy)

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Segluromet powinna zapewniać dostarczanie 2,5 mg ertugliflozyny dwa razy na dobę (dawka dobową 5 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki już przyjmowanej. U pacjentów dobrze tolerujących całkowitą dawkę dobową ertugliflozyny wynoszącą 5 mg, dawkę można zwiększyć do całkowitej dawki dobowej ertugliflozyny wynoszącej 15 mg, jeżeli konieczne jest zapewnienie dodatkowej kontroli glikemii.

Pacjenci stosujący dotąd leczenie osobnymi tabletkami ertugliflozyny i metforminy

Pacjenci stosujący dotąd leczenie osobnymi tabletkami ertugliflozyny (całkowita dawka dobową 5 mg lub 15 mg) i metforminy i zmieniający na leczenie produktem leczniczym Segluromet powinni otrzymać takie same dawki dobowe ertugliflozyny i metforminy, jakie już przyjmują lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia pod względem terapeutycznym.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Segluromet w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy przyjmować dwóch dawek produktu leczniczego Segluromet jednocześnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wartość eGFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie oznaczać co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z GFR mniejszym niż 45 ml/min (patrz punkt 4.4).

Skuteczność działania hipoglikemizującego ertugliflozyny jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych produktów leczniczych o działaniu hipoglikemizującym (patrz punkt 4.4).

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie dzielona na 2-3 dawki na dobę. Przed rozpoczęciem stosowania metforminy u pacjentów z GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma produktu leczniczego Segluromet o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Ertugliflozyna</u>
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku pogarszającej się czynności nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 15 mg. Rozpoczęcie leczenia od podawania dawki wynoszącej 5 mg. W razie potrzeby należy zwiększyć dawkę do 15 mg w celu kontroli glikemii
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 15 mg. Rozpoczęcie leczenia od podawania dawki wynoszącej 5 mg. W razie potrzeby należy zwiększyć dawkę do 15 mg w celu kontroli glikemii
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie zaleca się rozpoczynania leczenia.
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Nie zaleca się.

Zaburzenia czynności wątroby

Segluromet jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek. Ponieważ po rozpoczęciu leczenia ertugliflozyną mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, a także wiadomo, że metformina jest głównie wydalana przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Segluromet u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne jest systematyczne monitorowanie czynności nerek, aby zapobiec wystąpieniu kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Segluromet u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Segluromet należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych ze stosowaniem metforminy. W przypadku trudności z połknięciem, tabletkę można przełamać lub pokruszyć, ponieważ lek dostępny jest w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa [ang. DKA, diabetic ketoacidosis]);
- cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- ciężka niewydolność nerek (GFR mniejszy niż 30 ml/min), schyłkowa niewydolność nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.4);
- ostre stany, które mogą prowadzić do zmiany czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs;
- ostra lub przewlekła choroba, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taka jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzenia czynności wątroby;
- ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu leczniczego Segluromet nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Może to spowodować zwiększenie ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. DKA, diabetic ketoacidosis) u tych pacjentów.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występujące najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W wyniku nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do fachowego personelu medycznego.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne [ang. NLPZ, non-steroidal anti-inflammatory drugs]). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasiczej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi:

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) oraz cukrzycą z głuchotą dziedziczną w sposób matczyzny (MIDD, ang. Maternal Inherited Diabetes and Deafness), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Podanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Segluromet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go, przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Segluromet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność ertugliflozyny przy kontrolowaniu glikemii jest zależna od czynności nerek; z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdza się zmniejszoną skuteczność działania hipoglikemizującego, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Segluromet u pacjentów z GFR poniżej 45 ml/min. Produkt leczniczy Segluromet należy odstawić, jeśli GFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min.

Wartość GFR powinna być obliczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). U pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w przypadku występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Zabieg chirurgiczny

Stosowanie produktu leczniczego Segluromet musi być przerwane na czas wykonywania zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego lub wznowienia odżywiania doustnego, o ile dokonano ponownej oceny czynności nerek i stwierdzono, że jest stabilna.

Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Z tego względu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Segluromet (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² lub klirens kreatyniny (ang. CrCl, creatinine clearance) mniejszy niż 60 ml/min), u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których w przeszłości występowało niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Segluromet należy ocenić status objętości wewnątrznaczyniowej i wyrównać ją, jeśli są ku temu wskazania. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych oraz podmiotowych.

Ze względu na swój mechanizm działania, ertugliflozyna wywołuje diurezę osmotyczną i zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejsza wartość eGFR. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie wartości eGFR były wyższe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów ustrojowych (np. zaburzenia żołądka i jelit), zaleca się staranne monitorowanie statusu objętości (np. badanie fizykalne, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym oznaczenie hematokrytu) i poziomu elektrolitów u pacjentów otrzymujących ertugliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia do czasu wyrównania niedoboru płynów ustrojowych.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono rzadkie przypadki DKA, w tym zagrażającej życiu i zakończonej zgonem, u pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. SGLT2, sodium glucose co-transporter-2), w tym ertugliflozyną. W wielu przypadkach objawy tego powikłania były nietypowe, np. odnotowano jedynie umiarkowane zwiększenie stężenia glukozy we krwi wynoszące poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy prawdopodobieństwo wystąpienia DKA jest większe przy stosowaniu większych dawek ertugliflozyny.

Ryzyko rozwoju DKA trzeba rozważyć w przypadku wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, uczucie splątania, nietypowe zmęczenie lub senność. W przypadku wystąpienia tych objawów u pacjenta należy natychmiast wykonać badanie w kierunku kwasicy ketonowej, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Segluromet.

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie produktem leczniczym Segluromet można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Segluromet, należy rozważyć czynniki w wywiadzie chorobowym pacjenta, które mogą predysponować go do rozwoju kwasicy ketonowej.

Do osób, które mogą być obciążone większym ryzykiem rozwoju DKA należą pacjenci z niską rezerwą czynnościową komórek beta trzustki (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z niskim stężeniem peptydu C lub z utajoną cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. LADA, latent autoimmune diabetes in adults) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjenci ze stanami, które prowadzą do ograniczonego spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, pacjenci stosujący zmniejszone dawki insuliny oraz pacjenci ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2.

Nie zaleca się ponownego rozpoczynania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej DKA podczas leczenia inhibitorem SGLT2, chyba że stwierdzono i wyeliminowano u pacjenta inny wyraźny czynnik wywołujący to powikłanie.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Segluromet u pacjentów z cukrzycą typu 1 i z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego Segluromet w leczeniu tej grupy pacjentów z cukrzycą typu 1. Ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych

wskazują, że DKA występuje często podczas leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 inhibitorami SGLT2.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV (ang. eValuation of ERtugliflozin effIcacy and Safety, CardioVascular), prowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, zgłaszano przypadki nieurazowych amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp), występujących z częstością 2% (0,57 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, 2,1% (0,60 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 15 mg i 1,6% (0,47 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania amputacji w obrębie kończyn dolnych wyniosła 0,75 i 0,96 w porównaniu z 0,74 zdarzeń na 100 pacjentolat, odpowiednio, w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i ertugliflozyny w dawce 15 mg w porównaniu z placebo. W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 prowadzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Nie wiadomo, czy jest to działanie wspólne dla całej klasy terapeutycznej. Pacjentom z cukrzycą należy udzielić porady w sprawie zasad rutynowej profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Hipoglikemia podczas jednoczesnego stosowania insuliny i leków zwiększających wydzielanie insuliny

Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, o których wiadomo, że wywołują hipoglikemię (patrz punkt 4.8). Z tego względu należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Segluromet (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Ertugliflozyna zwiększa ryzyko zakażeń grzybiczych narządów płciowych. W badaniach inhibitorów SGLT2 u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi narządów płciowych w wywiadzie oraz u nieobrzezanych mężczyzn stwierdzono większe prawdopodobieństwo rozwoju zakażeń grzybiczych narządów płciowych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować i odpowiednio leczyć.

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczowo-pochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Segluromet i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ryzyko kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą zwiększa się z wiekiem pacjenta, gdyż u pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca jest większe niż u młodszych pacjentów. W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były podobne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów w podeszłym wieku należy częściej oceniać czynność nerek.

Niewydolność serca

Nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association).

Badania laboratoryjne moczu

Ze względu na mechanizm działania ertugliflozyny u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Segluromet wynik badania na obecność glukozy w moczu będzie dodatni. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

Wpływ na wyniki oznaczenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania stopnia kontroli glikemii przy pomocy oznaczenia 1,5-AG z tego względu, że pomiary stężenia 1,5-AG nie są wiarygodnym odzwierciedleniem stopnia kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących leki zawierające inhibitor SGLT2. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

Niedobór witaminy B₁₂

Metformina może zmniejszyć stężenia witaminy B₁₂ w surowicy. Ryzyko niskich stężeń witaminy B₁₂ zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka o potwierdzonym związku z niedoborem witaminy B₁₂. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B₁₂ (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia), należy monitorować stężenia witaminy B₁₂ w surowicy. U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy B₁₂ mogą być konieczne okresowe kontrole stężenia witaminy B₁₂. Leczenie metforminą należy kontynuować, dopóki jest tolerowane i nie ma przeciwwskazań do jego stosowania oraz zapewniono odpowiednie leczenie wyrównujące niedobór witaminy B₁₂ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Segluromet z produktami leczniczymi; natomiast badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Segluromet: ertugliflozyny i metforminy.

Ertugliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Ertugliflozyna może nasilać działanie leków moczopędnych i w efekcie może zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny. Z tego względu może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z produktem leczniczym Segluromet (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ertugliflozyny

Metabolizm z udziałem enzymów UGT1A9 i UGT2B7 jest głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników z zastosowaniem pojedynczej dawki wskazują, że sitagliptyna, metformina, glimepiryd, ani symwastatyna nie mają wpływu na farmakokinetykę ertugliflozyny.

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny (induktora 5'-difosfo-glukuronozylotransferazy urydyny [ang. UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase] i cytochromu P450 [ang. CYP, cytochrome P450]) powoduje zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. AUC, area under the concentration-time curve) i maksymalnego stężenia w osoczu (ang. C_{max} , maximum plasma concentration) ertugliflozyny odpowiednio o 39% i 15%. To zmniejszenie ekspozycji nie jest uznawane za istotne klinicznie i z tego względu nie zaleca się modyfikacji dawki. Nie oczekuje się, aby inne induktory (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) miały istotny klinicznie wpływ na produkt leczniczy.

Nie badano klinicznie wpływu inhibitorów UGT na właściwości farmakokinetyczne ertugliflozyny, ale możliwe zwiększenie ekspozycji na ertugliflozynę spowodowane inhibicją UGT nie jest uznawane za istotne klinicznie.

Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wskazują, że ertugliflozyna nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne sitagliptyny, metforminy i glimepirydu.

Jednoczesne podawanie symwastatyny z ertugliflozyną powodowało zwiększenie AUC i C_{max} symwastatyny odpowiednio o 24% i 19% oraz zwiększenie AUC i C_{max} kwasu symwastatyny odpowiednio o 30% i 16%. Mechanizm odpowiedzialny za niewielkie zwiększenie stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny jest nieznan, ale nie polega na hamowaniu polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. OATP, organic anion transporting polypeptides) przez ertugliflozynę. Te zwiększenia nie są uznawane za istotne klinicznie.

Metformina

Niezalecane jest jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Segluromet musi być przerwane przed badaniem lub w momencie wykonywania badania obrazowego i niewznawiane przez co najmniej 48 godzin po badaniu, o ile przeprowadzono ponowną ocenę czynności nerek i potwierdzono, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Niektóre produkty lecznicze mogą wpływać negatywnie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) II, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności diuretyki pętlowe. Podczas rozpoczynania leczenia lub stosowania tych produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Transportery kationów organicznych (ang. OCT, organic cation transporters)

Metformina jest substratem obydwu transporterów: OCT1 i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z

- Inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może spowodować zmniejszenie skuteczności metforminy.
- Induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może spowodować zwiększenie wchłaniania metforminy w przewodzie pokarmowym i wzrost jej skuteczności.
- Inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie eliminacji metforminy przez nerki, a w związku z tym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.
- Inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb), może zmienić skuteczność oraz sposób eliminacji metforminy przez nerki.

Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku podawania tych produktów leczniczych jednocześnie z metforminą ze względu na możliwość zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. W razie potrzeby można rozważyć modyfikację dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą zmieniać skuteczność metforminy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych i leki moczopędne wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. W razie konieczności należy dostosować dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego podczas leczenia innym produktem leczniczym lub podczas jego odstawiania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Segluromet u kobiet w okresie ciąży.

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania

metforminy nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Ilość danych dotyczących stosowania ertugliflozyny u kobiet w ciąży jest ograniczona. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że ertugliflozyna może wpływać na rozwój i dojrzewanie nerek (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Segluromet u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak informacji na temat obecności ertugliflozyny w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wytwarzanie pokarmu. Metformina jest obecna w mleku ludzkim. Ertugliflozyna i metformina są obecne w mleku karmiących samic szczurów. Ertugliflozyna miała wpływ na potomstwo karmione mlekiem samic szczurów.

U młodych szczurów leczonych ertugliflozyną obserwowano skutki o podłożu farmakologicznym (patrz punkt 5.3). Ponieważ dojrzewanie nerek u ludzi zachodzi w macicy (*in utero*) i przez pierwsze 2 lata życia, gdy możliwe jest karmienie piersią, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy Segluromet nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Segluromet na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu ertugliflozyny lub metforminy na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Segluromet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Segluromet w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, a także o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych takich jak zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ertugliflozyna i metformina

Bezpieczeństwo stosowania jednocześnie podawanej ertugliflozyny i metforminy oceniano u 1083 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych przez 26 tygodni łącznie w dwóch badaniach z grupą kontrolną placebo oceniających stosowanie ertugliflozyny jako terapii uzupełniającej do metforminy oraz stosowanie ertugliflozyny, jako terapii uzupełniającej do sitagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.1). Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych w tych dwóch badaniach były podobne do działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania poszczególnych monoterapii ertugliflozyną oraz metforminą, jak opisano poniżej w tabeli.

Ertugliflozyna

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny oceniono w 7 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny produkt porównawczy, w których wzięło udział łącznie 3409 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg. Dodatkowo bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w badaniu VERTIS CV (patrz punkt 5.1) prowadzonym z udziałem łącznie 5493 pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, w którym średni czas trwania ekspozycji wynosił 2,9 lat.

Zestawienie badań z grupą kontrolną placebo

Główną ocenę bezpieczeństwa stosowania przeprowadzono z wykorzystaniem zestawienia danych z trzech 26-tygodniowych badań z grupą kontrolną placebo. Ertugliflozyna była stosowana w monoterapii w jednym badaniu i jako leczenie uzupełniające w dwóch pozostałych badaniach (patrz punkt 5.1). Te dane odzwierciedlają ekspozycję 1029 pacjentów na ertugliflozynę ze średnim czasem trwania ekspozycji wynoszącym około 25 tygodni. Pacjenci otrzymywali ertugliflozynę w dawce 5 mg (N=519), ertugliflozynę w dawce 15 mg (N=510) lub placebo (N=515) raz na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w całym programie badań klinicznych były: zakażenia dróg moczowych, zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych. Ciężkie DKA występowało rzadko (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC, system organ class), w obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z grupą kontrolną otrzymującą aktywny produkt porównawczy oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia dróg moczowych ^{†,1} Zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych ^{*,†,1}
Często	Drożdżakowe zapalenie żołądki oraz inne zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych ^{*,†,1}
Częstość nieznana	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{*,b}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia ^{*,†,1} , zmniejszenie stężenia/niedobór witaminy B ₁₂ ^{*,2}
Rzadko	DKA ^{*,†,1}
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa ^{*,2}

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zaburzenia smaku ²
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa ^{*,†,1}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Objawy ze strony przewodu pokarmowego ^{§,2}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby ² , nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Rumień ² , świąd ² , pokrzywka ²
Częstość nieznana	Wysypka ^{b,1}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Częstsze oddawanie moczu ^{¶,1}
Niezbyt często	Dysuria ¹ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej ^{†, 1}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Świąd pochwy i sromu ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie pragnienia ^{#,1}
Badania diagnostyczne	
Często	Zmiana stężenia lipidów w surowicy ^{b,1} , zwiększenie stężenia hemoglobiny ^{β,1} , zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (ang. BUN) ^{a,1}

¹ Działania niepożądane ertugliflozyny.

² Działania niepożądane metforminy.

* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.

§ Zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu, występują najczęściej w momencie rozpoczęcia leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

¶ W tym: częstomocz, nagłe parcie na mocz, wielomocz, zwiększenie ilości oddawanego moczu i oddawanie moczu w nocy.

W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.

^b W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo średnie zmiany procentowe w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (ang. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol) wynosiły odpowiednio 5,8% i 8,4% w porównaniu z 3,2%; stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło odpowiednio 2,8%, 5,7% w porównaniu z 1,1%; jednakże stężenia cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol): 6,2% i 7,6% w porównaniu z 1,9%. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo, mediana zmian procentowych w odniesieniu do oceny wyjściowej w zakresie stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio -3,9% i -1,7% oraz 4,5%.

^β Odsetek osób, u których przynajmniej 1 raz stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej 2,0 g/dl, był większy w grupach stosujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg (odpowiednio 4,7% i 4,1%) w porównaniu z grupą placebo (0,6%).

- ^a Odsetek osób, u których kiedykolwiek wykazano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (ang. BUN, blood urea nitrogen) o $\geq 50\%$ i wartość BUN przekraczającą górną granicę normy ($> \text{GGN}$), był liczbowo większy w grupie stosującej ertugliflozynę w dawce 5 mg i większy w grupie przyjmującej dawkę 15 mg (odpowiednio 7,9% i 9,8%) w porównaniu z grupą placebo (5,1%).
- ^b Działania niepożądane stwierdzono w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ertugliflozyna

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości. Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, stan przedomdleniowy, omdlenie, niedociśnienie tętnicze i niedociśnienie ortostatyczne) była niska ($<2\%$) i nie różniła się znacząco między grupami otrzymującymi ertugliflozynę a grupami otrzymującymi placebo. Analizy dotyczące podgrup pacjentów z obszerniejszego zestawienia danych z badań fazy 3 wykazały, że u pacjentów z $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz u pacjentów stosujących leki moczopędne częstość występowania zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej była wyższa w grupach stosujących ertugliflozynę w porównaniu z grupami porównawczymi (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ częstość występowania w grupach stosujących ertugliflozynę 5 mg, ertugliflozynę 15 mg i leczenie porównawcze wynosiła odpowiednio 5,1%, 2,6%, i 0,5%, a w przypadku pacjentów z eGFR wynoszącym od 45 do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ częstość występowania wynosiła odpowiednio 6,4%, 3,7%, i 0%.

Hipoglikemia

Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii była zwiększona w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg (5% i 4,5%) w porównaniu z placebo (2,9%). W tej populacji częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 0,4% w każdej grupie. Podczas stosowania ertugliflozyny w monoterapii przypadki hipoglikemii występowały u 2,6% pacjentów w obu grupach leczonych ertugliflozyną i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas stosowania ertugliflozyny, jako leczenia uzupełniającego z metforminą przypadki hipoglikemii występowały u 7,2% i 7,8% pacjentów leczonych ertugliflozyną odpowiednio w dawce 5 mg i 15 mg oraz u 4,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Po dodaniu ertugliflozyny do leczenia metforminą i porównaniu z leczeniem pochodną sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii była większa w przypadku pochodnej sulfonilomocznika (27%) w porównaniu do ertugliflozyny (odpowiednio 5,6% i 8,2% dla ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg).

W badaniach cząstkowych VERTIS CV, częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii wynosiła 39,4%, 38,9% i 37,5% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo, gdy ertugliflozynę dodano do insuliny podawanej z metforminą lub bez metforminy. Gdy ertugliflozynę dodano do pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 7,3%, 9,3% i 4,2% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo. Gdy ertugliflozynę dodano do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 20%, 26,5% i 14,5% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmowali produkty lecznicze zawierające insulinę, pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy jako leczenie podstawowymi,

produktami leczniczymi, udokumentowano hipoglikemię u odpowiednio 36%, 27% i 36% pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniu VERTIS CV, kwasicę ketonową stwierdzono u 19 (0,3%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 2 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo. W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną kwasicę ketonową stwierdzono u 3 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0 (0%) pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej oraz zdarzenia związane z nerkami

Początkowe zwiększenie średniego stężenia kreatyniny i zmniejszenie średniej wartości eGFR u pacjentów leczonych ertugliflozyną miały ogólnie charakter przejściowy w przypadku ciągłego leczenia. U pacjentów, u których stwierdzono w punkcie początkowym umiarkowane zaburzenia czynności nerek, zaobserwowano większe średnie zmiany, które nie powróciły do wartości początkowych w 26. tygodniu; zmiany te ustąpiły po zakończeniu leczenia.

W badaniu VERTIS CV, leczenie ertugliflozyną wiązało się z początkowym zmniejszeniem średniej wartości eGFR (w 6. tygodniu, -2,7, -3,8 i -0,4 ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg i w grupie placebo), a następnie z powrotem do wartości wyjściowej. Długotrwale kontynuowanie leczenia ertugliflozyną wiązało się z wolniejszym spadkiem wartości eGFR w porównaniu z placebo (do 260. tygodnia).

W badaniu VERTIS CV, częstość występowania działań niepożądanych związanych z nerkami (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność przednerkowa) wynosiła odpowiednio 4,2%, 4,3% i 4,7% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w całej populacji oraz 9,7%, 10% i 10,2% odpowiednio u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w grupie pacjentów z eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

W zbiorczej analizie danych z trzech badań klinicznych z grupą kontrolną placebo zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych (np. zakażenie drożdżakowe narządów płciowych, zakażenia grzybicze narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy) występowały u odpowiednio 9,1%, 12% i 3% kobiet leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Wśród kobiet zakończenie leczenia z powodu grzybiczych zakażeń narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,6% i 0% pacjentek leczonych ertugliflozyną i placebo (patrz punkt 4.4).

W tej samej zbiorczej analizie danych zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych (np. drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka, zakażenie narządów płciowych, zakażenie grzybicze narządów płciowych) występowały u odpowiednio 3,7%, 4,2% i 0,4% mężczyzn leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych występowały częściej u nieobrzezanych mężczyzn. Wśród mężczyzn zakończenie leczenia z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,2% i 0% pacjentów leczonych ertugliflozyną i placebo. W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie stulejki i sporadycznie wykonywano zabieg obrezania (patrz punkt 4.4).

Zakażenia dróg moczowych

W badaniu VERTIS CV, zakażenia dróg moczowych występowały u 12,2%, 12% i 10,2% pacjentów leczonych odpowiednio ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń dróg moczowych wynosiła odpowiednio 0,9%, 0,4% i 0,8% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną częstość występowania zakażeń dróg moczowych wyniosła 4% i 4,1% w grupach otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg oraz 3,9% w grupach otrzymujących placebo. Działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie zgłoszono żadnych ciężkich przypadków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Segluromet należy zastosować standardowe środki wspomagające (np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwację kliniczną, a także zastosować leczenie wspomagające), w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Ertugliflozyna

Ertugliflozyna nie wykazywała żadnych działań toksycznych u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie pojedyncze dawki wynoszące do 300 mg i dawki wielokrotne wynoszące do 100 mg na dobę przez 2 tygodnie. Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych ostrych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania. Nie badano usuwania ertugliflozyny z organizmu metodą hemodializy.

Metformina

Odnotowano przypadki przedawkowania metforminy chlorowodorku, w tym spożycie dawki powyżej 50 g. Epizody hipoglikemii zgłoszono w około 10% przypadków, lecz nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem metforminy chlorowodorku. Występowanie kwasicy mleczanowej zgłoszono w około 32% przypadków przedawkowania metforminy (patrz punkt 4.4). Kwasica mleczanowa jest stanem nagłym, wymagającym hospitalizacji. Metformina może być usuwana z organizmu na drodze dializy, przy klirensie wynoszącym do 170 ml/min w dobrych warunkach hemodynamicznych. Z tego względu hemodializa może być przydatna jako metoda usuwania nagromadzonej metforminy z organizmu pacjentów, u których podejrzewa się przedawkowanie metforminy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, złożone doustne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD23.

Mechanizm działania

Segluromet jest połączeniem dwóch leków hipoglikemizujących o dopełniających się mechanizmach działania: ertugliflozyny, będącej inhibitorem SGLT2 oraz metforminy chlorowodorku, należącym do leków z grupy biguanidów, który stosowany jest w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Ertugliflozyna

SGLT2 jest najważniejszym białkiem transportowym odpowiedzialnym za reabsorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. Ertugliflozyna jest silnym, selektywnym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Hamując aktywność SGLT2, ertugliflozyna zmniejsza reabsorpcję nerkową filtrowanej glukozy i obniża próg nerkowy dla glukozy, zwiększając tym samym wydalanie glukozy z moczem.

Metformina

Metformina jest lekiem hipoglikemizującym, który poprawia tolerancję glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, obniżając stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Jej farmakologiczne mechanizmy działania różnią się od innych grup doustnych leków hipoglikemizujących. Metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie, zmniejsza wchłanianie glukozy w jelitach oraz poprawia wrażliwość na insulinę poprzez zwiększenie obwodowego wychwytu i zużycia glukozy. W przeciwieństwie do pochodnych sulfonilomocznika, metformina nie wywołuje hipoglikemii ani u pacjentów z cukrzycą typu 2 ani u zdrowych osób, z wyjątkiem szczególnych okoliczności (patrz punkt 4.5), jak również nie powoduje hiperinsulinemii. Podczas leczenia metforminą wydzielanie insuliny pozostaje bez zmian, podczas gdy stężenie insuliny na czczo i całodobowa odpowiedź insulinowa w osoczu mogą ulec zmniejszeniu.

Działanie farmakodynamiczne

Ertugliflozyna

Wydalanie glukozy z moczem i objętość moczu

Po podaniu pojedynczej i wielokrotnych dawek ertugliflozyny u zdrowych ochotników i u pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem. Modelowanie zależności dawka-odpowiedź wskazuje, że ertugliflozyna w dawce 5 mg i 15 mg powoduje niemal maksymalne wydalanie glukozy z moczem (ang. UGE, urinary glucose excretion) u pacjentów z cukrzycą typu 2, zapewniając odpowiednio 87% i 96% maksymalnej inhibicji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią integralne części leczenia cukrzycy typu 2.

Kontrola glikemii

Skuteczność kontroli glikemii i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w połączeniu z metforminą oceniano w 4 wieloośrodkowych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo i aktywnym lekiem porównawczym badaniach klinicznych fazy 3 z udziałem 3643 pacjentów z cukrzycą typu 2. Pochodzenie rasowe pacjentów we wszystkich czterech badaniach było następujące: od 66,2% do 80,3% pacjentów rasy białej, od 10,6% do 20,3% Azjatów, od 1,9% do 10,3% rasy czarnej i od 4,5% do 7,4% rasy innej. Pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego stanowili od 15,6% do 34,5% badanej populacji. Średni wiek pacjentów w tych czterech badaniach wynosił od 55,1 do 59,1 lat (zakres od 21 do 86 lat); od 15,6% do 29,9% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a od 0,6% do 3,8% było w wieku ≥ 75 lat.

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą

Łącznie 621 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą w monoterapii (≥ 1500 mg/dobę) uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo dla ertugliflozyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,1	8,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Masa ciała (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Wartość wyjściowa (średnia)	84,9	85,3	84,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. LS, least squares) skorygowana względem punktu czasowego, wcześniejszego stosowania produktów leczniczych o działaniu hipoglikemizującym, wyjściowej wartości eGFR, grupy randomizacyjnej określonej na podstawie statusu menopauzy i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo.

[§] $p < 0,001$ w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Badanie czynnikowe dotyczące stosowania ertugliflozyny w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą

Łącznie 1233 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną w dawce 100 mg w porównaniu z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi. Pacjentów, u których cukrzyca typu 2 była niedostatecznie kontrolowana w wyniku leczenia metforminą w monoterapii (≥ 1500 mg/dobę), randomizowano do jednej z pięciu grup leczonych aktywnym lekiem: ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, sitagliptyną w dawce 100 mg lub sitagliptyną w dawce 100 mg w skojarzeniu z ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, które podawano raz na dobę, jako leczenie uzupełniające do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu czynnikowym dotyczącym stosowania ertugliflozyny w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Sitagliptyna 100 mg	Ertugliflozyna 5 mg + Sitagliptyna 100 mg	Ertugliflozyna 15 mg + Sitagliptyna 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Wartość wyjściowa (średnia)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Różnica w porównaniu z Sitagliptyną				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozyną 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozyną 15 mg (średnia LS [†] , 95% CI)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Masa ciała (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Wartość wyjściowa (średnia)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Różnica w stosunku do Sitagliptyny (średnia LS [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] p < 0,001 w porównaniu z grupą kontrolną.

[§] p < 0,001 w porównaniu do analogicznej dawki ertugliflozyny lub sitagliptyny (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną

Łącznie 463 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą (≥ 1500 mg/dobę) i sitagliptyną w dawce 100 mg raz na dobę uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą i sitagliptyną (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Wyniki uzyskane w 26. tygodniu w badaniu oceniającym stosowanie ertugliflozyny jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,0	8,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Masa ciała (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Wartość wyjściowa (średnia)	87,6	86,6	86,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wcześniej stosowanych produktów leczniczych o działaniu hipoglikemizującym, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo.

[§] $p < 0,001$ w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Badanie z grupą kontrolną przyjmującą lek aktywny oceniające stosowanie ertugliflozyny w porównaniu z glimepirydem jako leczeniem uzupełniającym w skojarzeniu z metforminą
Łącznie 1326 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą w monoterapii uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym, 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek porównawczy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Tych pacjentów, którzy stosowali metforminę w monoterapii (≥ 1500 mg/dobę), zrandomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub glimepirydu raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą. Początkowa dawka glimepirydu wynosiła 1 mg/dobę, a następnie była zwiększana do maksymalnej dawki wynoszącej 6 lub 8 mg/dobę (w zależności od wielkości zarejestrowanej maksymalnej dawki w danym kraju) lub do maksymalnej tolerowanej dawki, bądź była zmniejszana w celu zapobiegnięcia lub leczenia hipoglikemii. Średnia dobową dawką glimepirydu wynosiła 3 mg (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki uzyskane w 52. tygodniu w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą produkt leczniczy porównujący ertugliflozynę z glimepirydem jako leczeniem uzupełniającym u pacjentów, których glikemia jest niedostatecznie kontrolowana w wyniku terapii metforminą*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Glimepiryd
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Wartość wyjściowa (średnia)	7,8	7,8	7,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Różnica w stosunku do glimepirydu (średnia LS [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Masa ciała (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Wartość wyjściowa (średnia)	87,9	85,6	86,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Różnica w stosunku do glimepirydu (średnia LS [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wcześniej stosowanych produktów leczniczych o działaniu hipoglikemizującym, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

[‡] Co najmniej równoważność stwierdza się, jeśli górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności (CI) dla średniej różnicy wynosi poniżej 0,3%.

[§] p < 0,001 w porównaniu z glimepirydem.

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy)
W trwającym 18 tygodni randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu cząstkowym VERTIS CV z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącym kontroli glikemii, łącznie 1065 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u których kontrola glikemii była niedostateczna (hemoglobina A1c [ang. HbA1c, haemoglobin A1c] w przedziale od 7% do 10,5%) w czasie stosowania leczenia podstawowego insuliną w dawce ≥ 20 jednostek na dobę (59% pacjentów przyjmowało także metforminę w dawce ≥ 1500 mg na dobę), randomizowano do grup otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Wyniki w 18. tygodniu uzyskane w badaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego ertugliflozyny w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy) u pacjentów z cukrzycą typu 2*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,4	8,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Masa ciała (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Wartość wyjściowa (średnia)	93,8	92,1	93,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N obejmuje wszystkich randomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano, co najmniej jeden pomiar w ramach punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, warstwy wyodrębnionej na podstawie stosowanej insuliny, wyjściowej wartości eGFR oraz interakcji między punktem czasowym a leczeniem.

[‡] p < 0,001 w porównaniu z placebo.

[§] p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównań skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
W trwającym 18 tygodni randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu cząstkowym VERTIS CV z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącym kontroli glikemii, łącznie 330 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u których kontrola glikemii była niedostateczna (HbA1c w przedziale od 7% do 10,5%) w czasie stosowania leczenia podstawowego metforminą w dawce $\geq$ 1500 mg na dobę i pochodną sulfonilomocznika, randomizowano do grup otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Wyniki w 18. tygodniu uzyskane w badaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2*

	Ertugliflozyna 5 mg	Ertugliflozyna 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,3	8,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pacjenci [N (%)] z HbA1c < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Masa ciała (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Wartość wyjściowa (średnia)	92,1	92,9	90,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N obejmuje wszystkich randomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano, co najmniej jeden pomiar w ramach punktu końcowego.

[†] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wyjściowej wartości eGFR oraz interakcji między punktem czasowym a leczeniem.

[‡] p < 0,001 w porównaniu z placebo.

[§] p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównań skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

Stężenie glukozy w osoczu na czczo

W trzech badaniach z grupą kontrolną placebo leczenie ertugliflozyną przyniosło statystycznie istotną redukcję stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. FPG, fasting plasma glucose). W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, skorygowane względem placebo redukcje wartości FPG wynosiły odpowiednio: 1,92 i 2,44 mmol/l w przypadku monoterapii, 1,48 i 2,12 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą oraz 1,40 i 1,74 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną.

Skojarzenie ertugliflozyny i sitagliptyny z podstawowym leczeniem metforminą spowodowało znacząco większą redukcję wartości FPG w porównaniu ze stosowaniem sitagliptyny lub ertugliflozyny w monoterapii. Skojarzenie ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg z sitagliptyną spowodowało stopniowe zmniejszenie wartości FPG - odpowiednio o 0,46 i 0,65 mmol/l w porównaniu z ertugliflozyną stosowaną w monoterapii lub odpowiednio o 1,02 i 1,28 mmol/l w porównaniu z sitagliptyną stosowaną w monoterapii.

Skuteczność u pacjentów z wyjściową wartością HbA1c ≥ 9%

W badaniu oceniającym leczenie ertugliflozyną w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z wyjściowymi wartościami HbA1c od 7 do 10,5%, skorygowane względem placebo redukcje wartości HbA1c w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c ≥ 9% wynosiły 1,31% i 1,43% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg.

W badaniu z udziałem pacjentów, których glikemia była niedostatecznie kontrolowana za pomocą metforminy i u których wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 7,5-11%, w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c $\geq 10\%$ leczenie ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną przyniosło redukcję wartości HbA1c odpowiednio: o 2,35% i 2,66%, w porównaniu z 2,10%, 1,30% i 1,82% w przypadku stosowania odpowiednio: ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i sitagliptyny w monoterapii.

Ciśnienie tętnicze

Stosowanie ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą przyniosło statystycznie istotny, skorygowany względem placebo spadek skurczowego ciśnienia krwi (ang. SBP, systolic blood pressure), wynoszący odpowiednio 3,7 mmHg oraz 4,5 mmHg. Stosowanie ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną przyniosło statystycznie istotny, skorygowany względem placebo spadek wartości SBP, wynoszący odpowiednio 2,9 mmHg i 3,9 mmHg.

W 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą lek aktywny, w którym oceniano stosowanie ertugliflozyny w porównaniu z glimepirydem, odnotowano zmniejszenie wyjściowej wartości SBP o 2,2 mmHg i 3,8 mmHg w przypadku ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, natomiast u pacjentów leczonych glimepirydem stwierdzono zwiększenie wartości SBP o 1,0 mmHg w stosunku do stanu wyjściowego.

Analiza podgrup pacjentów

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w skojarzeniu z metforminą stwierdzono istotną klinicznie redukcję wartości HbA1c w podgrupach zdefiniowanych według wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, regionu geograficznego, wyjściowej wartości wskaźnika masy ciała (ang. BMI, body mass index) wyjściowej wartości HbA1c i czasu trwania cukrzycy typu 2.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Wpływ stosowania ertugliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, z grupą kontrolną placebo badaniu VERTIS CV prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym czas obserwacji zależał od liczby zdarzeń (ang. event-driven). W badaniu porównywano ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego sercowo-naczyniowego (ang. MACE, major adverse cardiovascular event) między grupą leczoną ertugliflozyną, a grupą otrzymującą placebo w przypadku, gdy produkty te stosowano uzupełniając jednocześnie ze standardowym leczeniem przeciwcukrzycowym i przeciwmiażdżycowym.

Randomizowano łącznie 8246 pacjentów (placebo N=2747, ertugliflozyna w dawce 5 mg N=2752, ertugliflozyna w dawce 15 mg N=2747) i obserwowano ich średnio przez 3 lata. Średni wiek pacjentów wynosił 64 lata, a około 70% stanowili mężczyźni.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu cukrzyca typu 2 była niedostatecznie kontrolowana w punkcie wyjścia (HbA1c większe lub równe 7%). Średni czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił 13 lat, średnia wartość HbA1c w punkcie wyjścia wynosiła 8,2%, a średnia wartość eGFR wynosiła 76 ml/min/1,73 m². W punkcie wyjścia pacjenci leczeni byli jednym (32%) lub większą liczbą (67%) przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, w tym metforminą (76%), insuliną (47%), pochodnymi sulfonilomocznika (41%), inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (ang. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4) (11%) i agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. GLP-1, glucagon-like peptide-1) (3%).

Niemal u wszystkich pacjentów (99%) w punkcie wyjścia występowała potwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa. U około 24% pacjentów stwierdzono niewydolność serca w wywiadzie. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu VERTIS CV był czas upływający do wystąpienia po raz pierwszy MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udar mózgu bez skutku śmiertelnego).

Wykazano, że ertugliflozyna wykazuje równoważność w porównaniu z placebo pod względem wpływu na MACE (patrz Tabela 8). Wyniki uzyskane dla poszczególnych dawek wynoszących 5 mg i 15 mg odpowiadały wynikowi uzyskanemu w grupach otrzymujących obydwie dawki w ujęciu łącznym.

U pacjentów leczonych ertugliflozyną odsetek przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca był niższy niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 8 i Rycina 1).

Tabela 8: Analiza dotycząca MACE i poszczególnych zdarzeń wchodzących w jego skład oraz przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca w badaniu VERTIS CV*

Punkt końcowy [†]	Placebo (N=2747)		Ertugliflozyna (N=5499)		Współczynnik ryzyka w porównaniu z placebo z placebo (CI) [‡]
	N (%)	Częstość występowania zdarzenia (na 100 pacjentolat)	N (%)	Częstość występowania zdarzenia (na 100 pacjentolat)	
MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udar mózgu bez skutku śmiertelnego)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Udar mózgu bez skutku śmiertelnego	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N = liczba pacjentów, CI (ang. confidence interval) = przedział ufności, CV

(ang. cardiovascular) = sercowo-naczyniowy, MI (ang. myocardial infarction) = zawał mięśnia sercowego.

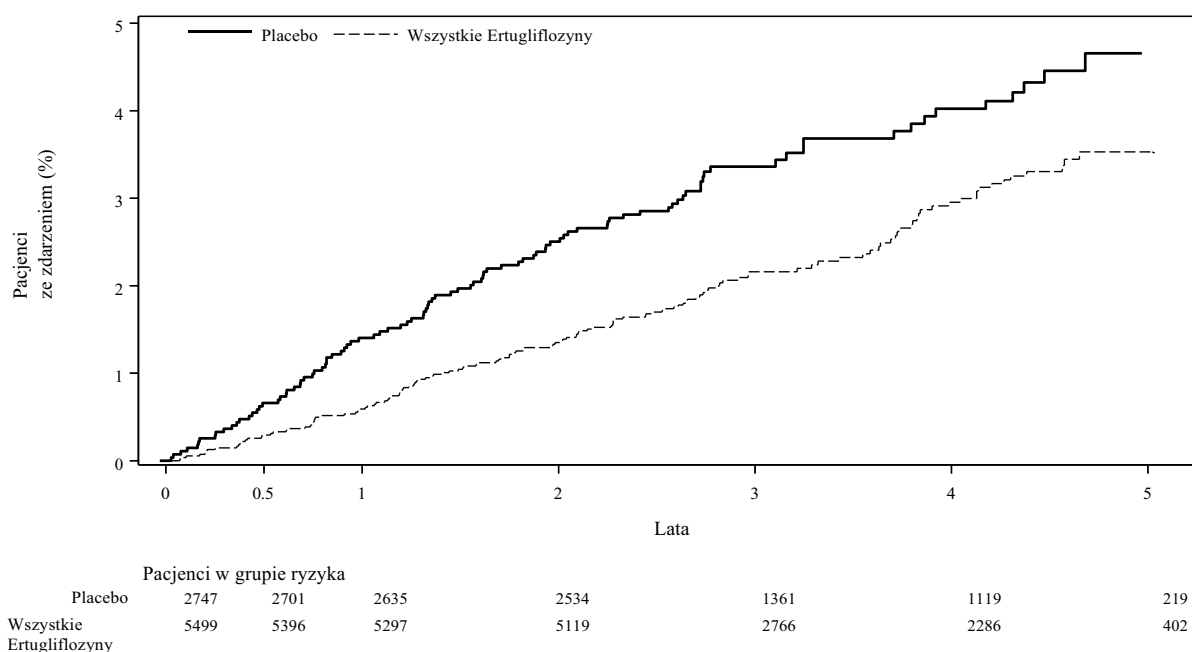
* Grupa wyodrębniona do analizy zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat).

[†] MACE oceniono u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego oraz u pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie badanego produktu leczniczego przed końcem badania; zdarzenia, które wystąpiły ponad 365 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu leczniczego zostały ocenzone. Pozostałe punkty końcowe oceniono z uwzględnieniem wszystkich włączonych do badania pacjentów i zdarzeń, które wystąpiły w dowolnym czasie po podaniu pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do daty ostatniego kontaktu z pacjentem. Dla każdego punktu końcowego analizowano całkowitą liczbę pierwszych zdarzeń.

[‡] Dla MACE przedstawiono 95,6% CI, dla innych punktów końcowych przedstawiono 95% CI.

[#] Nie oceniano pod kątem istotności statystycznej, ponieważ nie była to część określonej z góry procedury kolejnego testowania hipotez.

Rycina 1: Czas upływający do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Segluromet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Segluromet

Wykazano biorównoważność produktu leczniczego Segluromet w stosunku do równoczesnego podawania równoważnych dawek ertugliflozyny i metforminy w postaci tabletek.

Ertugliflozyna

Informacje ogólne

Farmakokinetyka ertugliflozyny jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2. Średnie wartości AUC i C_{max} w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosiły odpowiednio: 398 ng·h/ml i 81 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 5 mg raz na dobę oraz 1193 ng·h/ml i 268 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 15 mg raz na dobę. Stan równowagi dynamicznej zostaje osiągnięty po upływie 4 do 6 dni stosowania ertugliflozyny w schemacie raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne ertugliflozyny nie są zależne od czasu, a w wyniku wielokrotnego dawkowania następuje maksymalnie 10-40% kumulacja leku w osoczu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 5 mg i 15 mg szczytowe stężenie ertugliflozyny w osoczu (mediana czasu potrzebnego do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (ang. T_{max} , time to maximum plasma concentration) stwierdza się po 1 godzinie od przyjęcia leku na

czczo. Wartości $C_{\max}$ i AUC ertugliflozyny w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do wielkości dawki w przypadku podawania jednorazowych dawek wynoszących od 0,5 mg do 300 mg i dawek wielokrotnych wynoszących od 1 mg do 100 mg. Bezwzględna dostępność biologiczna ertugliflozyny po podaniu doustnym dawki 15 mg wynosi około 100%.

Podanie ertugliflozyny z bogatym w tłuszcze i wysokokalorycznym posiłkiem zmniejsza wartość $C_{\max}$ ertugliflozyny o 29% i wydłuża czas $T_{\max}$ o 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Obserwowany wpływ posiłków na farmakokinetykę ertugliflozyny nie jest uznawany za istotny klinicznie i ertugliflozyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. W badaniach klinicznych fazy 3 ertugliflozyna była podawana niezależnie od posiłków.

Wpływ posiłku bogatego w tłuszcze na farmakokinetykę ertugliflozyny i metforminy podawanych w postaci tabletek produktu leczniczego Segluromet jest porównywalny z wpływem obserwowanym w przypadku stosowania tych tabletek osobno. Posiłki nie miały znaczącego wpływu na AUC_{inf} ertugliflozyny lub metforminy, natomiast zmniejszały średnią wartość $C_{\max}$ ertugliflozyny o około 41% i $C_{\max}$ metforminy o około 29% w porównaniu z przyjmowaniem leków na czczo.

Ertugliflozyna jest substratem białek transportowych: glikoproteiny P (ang. P-gp, P-glycoprotein) i białka transportującego, warunkującego oporność w raku piersi (ang. BCRP, breast cancer resistance protein).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji ertugliflozyny w stanie równowagi dynamicznej po podaniu dożylnym wynosi 86 l. Ertugliflozyna wiąże się z białkami osocza w 93,6% i stopień wiązania jest niezależny od stężenia ertugliflozyny w osoczu. Stopień wiązania z białkami osocza nie zmienia się w sposób znaczący u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Stosunek stężenia ertugliflozyny we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,66.

Ertugliflozyna nie jest substratem transporterów anionów organicznych (OAT1, OAT3), transporterów kationów organicznych (OCT1, OCT2) ani polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

Głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny jest metabolizm. Głównym szlakiem metabolicznym ertugliflozyny jest O-glukuronidacja z udziałem UGT1A9 i UGT2B7 do dwóch glukuronidów, które są nieaktywne farmakologicznie w istotnych klinicznie stężeniach. Metabolizm ertugliflozyny z udziałem enzymów CYP (utleniający) jest minimalny (12%).

Eliminacja

Średni ogólnoustrojowy klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki 100 µg wynosił 11 l/h. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek wynosi 17 godzin. Po podaniu doustnym roztworu [^{14}C]-ertugliflozyny zdrowym uczestnikom około 41% i 50% dawki radioaktywnej eliminowane było odpowiednio: z kałem i z moczem. Jedynie 1,5% podanej dawki ertugliflozyny było wydalone w niezmięnionej postaci z moczem, a 34% z kałem, co jest prawdopodobnie spowodowane wydzielaniem metabolitów glukuronidowych do żółci i następującą hydrolizą do leku macierzystego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W kliniczno-farmakologicznym badaniu fazy 1 z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (jak określono na podstawie eGFR) po podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 15 mg średni wzrost AUC ertugliflozyny był

$\leq 1,7$ -krotny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Ten wzrost wartości AUC ertugliflozyny uznawany jest za nieistotny klinicznie. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w wartościach $C_{\max}$ ertugliflozyny między grupami pacjentów o zróżnicowanej czynności nerek. Wskaźnik dobowego wydalania glukozy z moczem zmniejszał się wraz z nasilającym się stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). Zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

Zaburzenia czynności wątroby

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (na podstawie klasyfikacji Child-Pugh) nie powodowały zwiększenia ekspozycji na ertugliflozynę. Wartość AUC ertugliflozyny była mniejsza o około 13%, a $C_{\max}$ o około 21% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. To zmniejszenie ekspozycji na ertugliflozynę nie jest uznawane za istotne klinicznie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C wg skali Child-Pugh (ciężka niewydolność wątroby). Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ertugliflozyny u dzieci i młodzieży.

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek, masa ciała, płeć i rasa pacjenta nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ertugliflozyny.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ocena ertugliflozyny in vitro

W badaniach *in vitro* ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały oraz nie inaktywowały enzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 i 3A4 ani nie indukowały aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6 i 3A4. Ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały aktywności enzymów UGT 1A6, 1A9 i 2B7 w badaniach *in vitro*. Ertugliflozyna była słabym inhibitorem enzymów UGT 1A1 i 1A4 w warunkach *in vitro* w wyższych stężeniach, które nie były klinicznie istotne. Glukuronidy ertugliflozyny nie wykazywały żadnego wpływu na te izoformy. Ogółem jest mało prawdopodobne, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

Ertugliflozyna ani glukuronidy ertugliflozyny nie hamują w sposób znaczący aktywności białek transportowych P-gp, OCT2, OAT1 i OAT3 oraz polipeptydów transportujących OATP1B1 i OATP1B3 w istotnych klinicznie stężeniach w warunkach *in vitro*. Ogółem mało prawdopodobne jest, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami tych białek transportowych.

Merformina

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność podawanego na czczo metforminy chlorowodoru 500 mg w postaci tabletek wynosi około 50-60%. Badania z zastosowaniem pojedynczych podawanych doustnie dawek metforminy chlorowodoru w postaci tabletek od 500 mg do 1500 mg, a także od 850 mg do 2550 mg, wskazują na brak proporcjonalnej zależności między stężeniem a dawką w przypadku rosnących dawek, co spowodowane jest raczej zmniejszeniem wchłaniania niż zmianami w eliminacji leku. Przy stosowanych zazwyczaj w praktyce klinicznej dawkach i schematach dawkowania metforminy chlorowodoru w postaci tabletek, stan równowagi dynamicznej w osoczu zostaje osiągnięty w ciągu 24-48 godzin i wynosi zazwyczaj $< 1 \mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych metforminy maksymalne stężenie metforminy w osoczu nie przekraczało $5 \mu\text{g/ml}$, nawet podczas stosowania maksymalnych dawek leku.

Posiłki zmniejszają i nieznacznie opóźniają wchłanianie metforminy, co ilustruje mniejsza o około 40% wartość średniego C_{max} , o 25% mniejsza wartość AUC oraz wydłużenie o 35 minut czasu T_{max} , które zaobserwowano po podaniu pojedynczej tabletki metforminy 850 mg z posiłkiem, w porównaniu z podaniem tabletki o takiej samej mocy na czczo. Znaczenie kliniczne tych obniżonych wartości nie jest znane.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V/F) metforminy po podaniu doustnym pojedynczej dawki metforminy chlorowodoru 850 mg w postaci tabletek wynosiła średnio 654 ± 358 l. Metformina wiąże się z białkami osocza w nieznacznym stopniu. Metformina przenika do erytrocytów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono występowania metabolitów metforminy u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy jest około 3,5-krotnie większy niż klirens kreatyniny, co sugeruje, że wydzielanie kanalikowe jest główną drogą eliminacji metforminy. Po podaniu doustnym około 90% wchłoniętej metforminy jest wydalone przez nerki w ciągu pierwszych 24 godzin, przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6,2 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z osłabioną czynnością nerek okres półtrwania metforminy w osoczu i krwi jest wydłużony, a klirens nerkowy zmniejszony proporcjonalnie do spadku wartości eGFR (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych metforminy u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

Ograniczone dane z kontrolowanych badań farmakokinetycznych metforminy prowadzonych z udziałem zdrowych osób w podeszłym wieku sugerują, że całkowity klirens osoczowy metforminy jest zmniejszony, okres półtrwania jest wydłużony, a wartość C_{max} jest zwiększona w porównaniu ze zdrowymi, młodymi osobami. Na podstawie tych danych wydaje się, że zmianę farmakokinetyki metforminy obserwowaną w miarę starzenia się można wyjaśnić głównie zmianą czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne metforminy nie różniły się znacząco pomiędzy zdrowymi uczestnikami, a pacjentami z cukrzycą typu 2 podczas analizy pod względem płci. Podobnie w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie hipoglikemizujące metforminy było porównywalne u mężczyzn i u kobiet.

Nie przeprowadzono badań parametrów farmakokinetycznych metforminy według pochodzenia rasowego. W kontrolowanych badaniach klinicznych metforminy z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie hipoglikemizujące leku było porównywalne u osób rasy białej (n=249), rasy czarnej (n=51) i latynoskiej (n=24).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

Ertugliflozyna

Na myszach, szczurach i psach przeprowadzono badania toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnych dawek przez okres, odpowiednio: 13, 26 i 39 tygodni. Objawy toksyczności, które uznano za niepożądane, obserwowano głównie przy ekspozycji równej lub większej niż 77-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. MRHD, maximum recommended human dose) wynoszącej 15 mg/dobę. Większość działań toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi wydalania glukozy z moczem i obejmowała: zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej, zwiększone spożywanie pokarmów, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i zwiększenie innych parametrów w surowicy odzwierciedlające zwiększenie metabolizmu białek, glukoneogenezy oraz zaburzenie równowagi elektrolitowej, a także zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz, cukromocz i kalciuria (obecność wapnia w moczu). Zmiany mikroskopowe związane z cukromoczem i (lub) kalciurią, obserwowane jedynie u gryzoni, obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, przerost warstwy kłębkowej nadnerczy (szczury) i zwiększony przyrost kości beleczkowej (szczury). Z wyjątkiem wymiotów nie stwierdzono niepożądanych działań toksycznych u psów przy ekspozycji 379-krotnie większej niż ekspozycja na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę.

Właściwości rakotwórcze

Ertugliflozyna

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 5, 15 i 40 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono działania rakotwórczego ertugliflozyny przy dawkach wynoszących maksymalnie 40 mg/kg/dobę (około 41-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC). W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 1,5; 5 i 15 mg/kg/dobę. Działania rakotwórcze ertugliflozyny obejmowały zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego rdzenia nadnerczy u samców szczurów przy podawaniu dawki 15 mg/kg/dobę. Uznano, że zjawisko to było spowodowane zaburzeniem wchłaniania węglowodanów, zmieniającym homeostazę gospodarki wapniowej i że nie dotyczy ono ludzi. Wartość NOEL (ang. no-observed-effect level, najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się szkodliwego działania) dla działania rakotwórczego wynosiła 5 mg/kg/dobę (około 16-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę).

Metformina

Przeprowadzono długoterminowe badania działania rakotwórczego u szczurów (okres dawkowania – 104 tygodnie) i myszy (okres dawkowania – 91 tygodni), którym podawano dawki wynoszące maksymalnie - odpowiednio – 900 mg/kg/dobę i 1500 mg/kg/dobę. Obie te dawki są w przybliżeniu czterokrotnie większe niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi wynosząca 2000 mg na podstawie porównań pola powierzchni ciała. Nie stwierdzono działania rakotwórczego metforminy ani u samców ani u samic myszy. Podobnie nie zaobserwowano potencjalnego działania rakotwórczego metforminy u samców szczurów. Natomiast u samic szczurów leczonych dawką 900 mg/kg/dobę stwierdzono częstsze występowanie łagodnych polipów z komórek zrębu macicy.

Właściwości mutagenne

Ertugliflozyna

Ertugliflozyna nie wykazywała właściwości mutagennych ani klastogennych z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji w testach odwrotnej mutacji u bakterii, w cytogenetycznych badaniach *in vitro* (na ludzkich limfocytach) i w testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

Metformina

Nie stwierdzono potencjału mutagennego metforminy w następujących badaniach *in vitro*: test Ames (S. typhimurium), test mutacji genowej (na komórkach chłoniaka myszy) lub test aberracji chromosomowych (na ludzkich limfocytach). Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* u myszy były również ujemne.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Ertugliflozyna

W badaniu dotyczącym wpływu na płodność i rozwój zarodka u szczurów ertugliflozynę podawano samcom i samicom szczurów w dawkach 5, 25 i 250 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono wpływu na płodność przy dawce wynoszącej 250 mg/kg/dobę (około 386-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie porównań AUC). Ertugliflozyna nie wykazywała szkodliwego wpływu na rozwój szczurów i królików przy ekspozycji matki, która była odpowiednio 239-krotnie i 1069-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC. U szczurów, przy zastosowaniu dawki toksycznej dla matki (250 mg/kg/dobę) stwierdzono mniejszą przeżywalność płodu i wyższy odsetek przypadków wad rozwojowych narządów wewnętrznych przy ekspozycji matki, która była 510-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę.

W badaniach dotyczących rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego zaobserwowano zmniejszony wzrost i rozwój pourodzeniowy u szczurów, którym podawano ertugliflozynę od 6. dnia ciąży do 21. dnia laktacji w dawce ≥ 100 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 239-krotność ekspozycji na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC). Dojrzewanie płciowe było opóźnione u obu płci podczas stosowania dawki 250 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 620-krotność MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC).

Gdy ertugliflozynę podawano młodocianym szczurom od 21. dnia po urodzeniu do 90. dnia po urodzeniu, czyli w okresie rozwoju nerek odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi, zaobserwowano zwiększenie masy nerek, poszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych oraz mineralizację kanalików nerkowych przy ekspozycji 13-krotnie większej niż maksymalna ekspozycja kliniczna na dawkę 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na rozwój kości (krótsza kość udowa, rozrost kości beleczkowej w kości udowej) jak również wpływ na opóźnienie dojrzewania obserwowano przy ekspozycji 817-krotnie większej niż MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na nerki i kości nie był w pełni odwracalny po miesięcznym okresie rekonwalescencji.

Metformina

Metformina podawana w dawkach wynoszących nawet do 600 mg/kg/dobę, czyli w przybliżeniu trzykrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi, na podstawie porównań pola powierzchni ciała, nie miała wpływu na płodność samic ani samców szczurów. Metformina nie wykazywała szkodliwego wpływu na rozwój szczurów i królików, gdy podawana była w dawkach wynoszących do 600 mg/kg/dobę. Odpowiada to ekspozycji u szczurów i królików, która jest odpowiednio o około 2- i 6-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną zalecaną dawkę u ludzi wynoszącą 2000 mg na podstawie porównań pola powierzchni ciała. Oznaczenia stężenia metforminy w organizmie płodu świadczą o jej częściowym przenikaniu przez barierę łożyskową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Powidon K29-32 (E 1201)
Celuloza mikrokryształiczna (E 460)
Krospowidon (E 1202)
Sodu laurylosiarczan (E 487)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane oraz Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Hypromeloza (E 464)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Wosk Carnauba (E 903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane oraz Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Hypromeloza (E 464)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Wosk Carnauba (E 903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z Aluminium/PVC/PA/Aluminium.

Opakowania po 14, 28, 56, 60, 168, 180 oraz 196 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach.

Opakowania 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 listopada 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE - SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE - SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolglutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

49 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1265/029

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE - SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

49 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1265/030

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE – SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolglutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

49 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1265/031

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE - SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

49 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1265/032

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
ertugliflozyna/metforminy chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Segluromet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Segluromet
3. Jak przyjmować lek Segluromet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Segluromet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Segluromet i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Segluromet

Segluromet zawiera dwie substancje czynne, ertugliflozynę i metforminę. Każda z nich należy do grupy leków nazywanych „doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi”. Są to leki przyjmowane doustnie w leczeniu cukrzycy.

- Ertugliflozyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. SGLT2).
- Metformina należy do grupy leków nazywanych biguanidami.

W jakim celu stosuje się lek Segluromet

- Segluromet zmniejsza stężenie cukru we krwi u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z cukrzycą typu 2.
- Może także pomóc zapobiec wystąpieniu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Segluromet może być stosowany zamiast ertugliflozyny i metforminy przyjmowanych w postaci osobnych tabletek.
- Segluromet może być stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z niektórymi innymi lekami zmniejszającymi stężenie cukru we krwi.
- Podczas przyjmowania leku Segluromet należy przestrzegać odpowiedniej diety oraz programu ćwiczeń fizycznych.

Jak działa lek Segluromet

- Działanie ertugliflozyny polega na blokowaniu aktywności białka SGLT2 w nerkach. Powoduje to wydalanie z moczem nadmiaru cukru obecnego we krwi.
- Działanie metforminy polega na zmniejszeniu wytwarzania cukru (glukozy) w wątrobie.

Co to jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 to choroba w przebiegu której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub insulina wytwarzana w organizmie nie działa tak jak powinna. Prowadzi to do wysokiego poziomu cukru we krwi. Jeśli tak się dzieje, może to prowadzić do poważnych zaburzeń zdrowia, takich jak choroby serca, choroby nerek, utrata wzroku i słabe krążenie krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Segluromet

Kiedy nie przyjmować leku Segluromet

- jeśli pacjent ma uczulenie na ertugliflozynę lub metforminę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma znacznie osłabioną czynność nerek lub wymaga dializy.
- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (wysokie stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane „ciałami ketonowymi” kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie zakażenie lub odwodnienie.
- jeśli w ostatnim czasie pacjent przeszedł zawał serca lub występują u niego ciężkie zaburzenia krążenia, takie jak wstrząs lub trudności z oddychaniem.
- jeśli u pacjenta stwierdzono choroby wątroby.
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu, regularnie albo od czasu do czasu (patrz punkt „Stosowanie leku Segluromet z alkoholem”).

Nie należy przyjmować leku Segluromet, jeśli którykolwiek z wymienionych powyżej stanów chorobowych dotyczy pacjenta. W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem leku Segluromet należy zwrócić się do lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Segluromet może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej zwiększa się także w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkich zakażeń, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (takie jak ostra ciężka choroba serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji, jeśli:

- u pacjenta występuje genetycznie odziedziczona choroba wpływająca na mitochondria (wytwarzające energię struktury w komórkach), taka jak zespół MELAS (encefalopatia mitochondrialna, miopatia, kwasica mleczanowa i incydenty podobne do udarów, ang. Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) lub odziedziczona po matce cukrzyca i głuchota (MIDD, ang. Maternal Inherited Diabetes and Deafness).
- u pacjenta po rozpoczęciu stosowania metforminy wystąpił którykolwiek z poniższych objawów: drgawki, pogorszenie zdolności poznawczych, trudności w poruszaniu ciała, objawy wskazujące na uszkodzenie nerwów (np. ból lub drętwienie), migrena i głuchota.

Należy zaprzestać czasowo przyjmowania leku Segluromet, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą płynów z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać przyjmowania leku Segluromet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty
- ból żołądka (ból brzucha)
- skurcze mięśni
- ogólne złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem
- trudności z oddychaniem
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca
- Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym konieczne jest natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Przed rozpoczęciem i w trakcie przyjmowania leku Segluromet należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek. Lekarz może wykonać badania krwi, oceniające czynność nerek.
- u pacjenta występują lub występowały zakażenia dróg moczowych.
- u pacjenta występuje lub występowała wcześniej grzybica pochwy lub prącia.
- u pacjenta stwierdzono cukrzycę typu 1. Leku Segluromet nie należy stosować w leczeniu tej choroby, ponieważ może to zwiększać ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej u tych pacjentów.
- pacjent przyjmuje inne leki przeciwcukrzycowe; w przypadku stosowania określonych leków może dojść do nadmiernego zmniejszenia stężenia cukru we krwi.
- pacjent może być zagrożony ryzykiem odwodnienia (na przykład jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające wydalanie moczu z organizmu [leki moczopędne] lub zmniejszające ciśnienie krwi, lub u pacjentów w wieku powyżej 65 lat). Należy zasięgnąć porady na temat sposobów zapobiegania odwodnieniu.
- u pacjenta wystąpi nagle zmniejszenie masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, nadmierne pragnienie, szybki i głęboki oddech, splątanie, nietypowa senność lub zmęczenie, słodki zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, bądź nietypowy zapach moczu lub potu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Mogą to być objawy „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – powikłanie w przebiegu cukrzycy, które jest spowodowane zwiększonym stężeniem „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, widocznym w badaniach laboratoryjnych. Ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej może być zwiększone w przypadku długotrwałego głodzenia, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub większego zapotrzebowania na insulinę w wyniku poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.

Ważne jest, aby regularnie kontrolować stan stóp i przestrzegać wszelkich innych zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp otrzymanych od fachowego personelu medycznego.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwicznym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Jeśli lek ten jest stosowany w skojarzeniu z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny przez trzustkę, może wystąpić niskie stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Lekarz może zmniejszyć dawkę insuliny lub innego leku przyjmowanego przez pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeżeli konieczne jest wykonanie u pacjenta poważnego zabiegu chirurgicznego, pacjent musi przerwać przyjmowanie leku Segluromet na czas zabiegu i przez pewien czas po jego przeprowadzeniu. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Segluromet.

Podczas leczenia lekiem Segluromet lekarz będzie kontrolował czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) występuje u niego pogorszenie czynności nerek.

Stężenie glukozy w moczu

Ze względu na mechanizm działania leku Segluromet podczas stosowania tego leku w wynikach badań wykrywana będzie obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat nie powinni przyjmować tego leku. Nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Segluromet a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i badań czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Segluromet przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza:

- jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające wydalanie moczu z organizmu (leki moczopędne).
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub leki zwiększające wydzielanie insuliny przez trzustkę.
- jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb).
- jeśli pacjent przyjmuje określone leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).
- jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy (stosowane w leczeniu różnych schorzeń, takich jak ciężkie zapalenie skóry lub astma).
- jeśli pacjent przyjmuje agonistów receptorów beta-2 adrenergicznych, takich jak salbutamol lub terbutalina (stosowane w leczeniu astmy).
- jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą zmieniać ilość metforminy we krwi, zwłaszcza jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek (werapamil, ryfampicyna, cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol, kryzotynib lub olaparyb).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza.

Jeżeli pacjent wymaga podania środka kontrastowego zawierającego jod we wstrzyknięciu do krwioobiegu, na przykład w związku z wykonywanym badaniem radiologicznym (RTG) lub obrazowym, pacjent musi przerwać przyjmowanie leku Segluromet przed lub podczas wstrzyknięcia. Lekarz podejmie decyzję, kiedy trzeba przerwać i kiedy wznowić leczenie lekiem Segluromet.

Stosowanie leku Segluromet z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Segluromet, ponieważ może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Segluromet może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Jeżeli pacjentka jest w ciąży powinna porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu kontrolowania

stężenia cukru we krwi w okresie ciąży. Kobiety w okresie ciąży nie powinny stosować leku Segluromet.

Nie wiadomo, czy lek Segluromet przenika do mleka ludzkiego. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka podczas stosowania tego leku. Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować leku Segluromet.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny przez trzustkę może spowodować nadmierne zmniejszenie poziomu cukru we krwi (hipoglikemię), co może wywołać objawy takie jak drżenie, potliwość i zmiany widzenia, co z kolei może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie prowadzić pojazdów lub używać narzędzi, ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy podczas przyjmowania leku Segluromet.

Lek Segluromet zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Segluromet

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku należy przyjmować

- Zalecana dawka leku Segluromet to jedna tabletkę dwa razy na dobę.
- Dawka leku Segluromet przyjmowana przez pacjenta będzie zależała od stanu pacjenta oraz dawki ertugliflozyny i metforminy koniecznej do kontrolowania stężenia cukru we krwi.
- Lekarz przepisze pacjentowi odpowiednią dla niego dawkę leku. Nie wolno samodzielnie zmieniać dawki leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Sposób przyjmowania tego leku

- Tabletkę należy połykać; w przypadku trudności w połykaniu tabletkę można przełamać lub pokruszyć.
- Należy przyjmować jedną tabletkę dwa razy na dobę. Lek najlepiej przyjmować o tej samej porze każdego dnia; dzięki temu pacjentowi będzie łatwiej pamiętać o przyjęciu leku.
- Tabletkę najlepiej przyjmować podczas posiłku. Zmniejsza to ryzyko wystąpienia dolegliwości żołądkowych.
- Podczas stosowania leku Segluromet należy przestrzegać odpowiedniej diety oraz planu ćwiczeń fizycznych.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Segluromet

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Segluromet, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Segluromet

Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki zależy od tego, kiedy należy przyjąć następną dawkę.

- Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 12 godzin lub więcej, należy przyjąć dawkę leku Segluromet, tak szybko jak to jest możliwe. Następną dawkę przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek jednocześnie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Segluromet

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania przyjmowania leku może dojść do zwiększenia stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

Kwasica mleczanowa (bardzo rzadko, może występować nie częściej niż u 1 osoby na 10 000)

Lek Segluromet może bardzo rzadko powodować wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego, określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, pacjent musi przerwać przyjmowanie leku Segluromet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

Cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Poniżej wymieniono objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz również punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub krwi
- nagłe zmniejszenie masy ciała
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- nadmierne pragnienie
- szybki i głęboki oddech
- dezorientacja
- nietypowa senność lub zmęczenie
- słodki zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, bądź nietypowy zapachu moczu lub potu.

Objawy te mogą wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może podjąć decyzję o tymczasowym przerwaniu lub zakończeniu leczenia lekiem Segluromet.

Martwicze zapalenie powięzi krocza lub inaczej zgorzel Fourniera (częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” dotyczący objawów).

Jeśli pacjent zaobserwuje którekolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do najbliższego szpitala.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania następujących działań niepożądanych:

Zakażenie dróg moczowych (bardzo często, mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)

Do objawów zakażenia dróg moczowych należą:

- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- mocz o wyglądzie mętnym
- ból w miednicy lub w środkowej części pleców (w przypadku zakażenia nerek)

W razie wystąpienia gorączki lub pojawienia się krwi w moczu należy niezwłocznie powiadomić lekarza, chociaż objawy te występują niezbyt często.

Odwodnienie (znaczna utrata wody z organizmu; często, może występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)

Objawy odwodnienia są następujące:

- suchość w jamie ustnej
- zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub osłabienie, szczególnie podczas wstawania
- omdlenia

Prawdopodobieństwo odwodnienia może być większe u pacjentów, którzy:

- mają problemy z nerkami
- przyjmują leki zwiększające wydalanie moczu z organizmu (leki moczopędne) lub zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi
- są w wieku 65 lat lub starsi

Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia; często)

Lekarz poinformuje pacjenta, jak należy wyrównać małe stężenie cukru we krwi oraz co należy zrobić w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wymienionych poniżej. Lekarz może zmniejszyć dawkę insuliny lub innego leku przeciwcukrzycowego.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe niskiego stężenia cukru we krwi mogą być następujące:

- ból głowy
- senność
- drażliwość
- głód
- zawroty głowy
- dezorientacja
- pocenie się
- uczucie roztrzęsienia
- osłabienie
- przyspieszone bicie serca

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z wymienionych powyżej działań niepożądanych.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo często

- zakażenie drożdżakowe pochwy (pleśniawka)
- mdłości
- wymioty
- biegunka
- ból brzucha
- utrata apetytu

Często

- zakażenia drożdżakowe prącia
- zmiany związane z oddawaniem moczu, w tym nagłe parcie na mocz, częstsze oddawanie moczu, oddawanie większej ilości moczu lub oddawanie moczu w nocy
- uczucie pragnienia
- świąd pochwy
- zaburzenia smaku
- zmiany stężenia mocznika we krwi widoczne w badaniach krwi
- zmiany stężenia całkowitego oraz „złego” cholesterolu (o nazwie cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości (ang. LDL-C, low density lipoprotein (LDL)-cholesterol) - rodzaj tłuszczu we krwi) widoczne w wynikach badań krwi
- zmiany liczby czerwonych krwinek widoczne w wynikach badań krwi (określane, jako zmiany stężenia hemoglobiny)
- zmniejszone lub niskie stężenia witaminy B₁₂ we krwi (objawy mogą obejmować skrajne zmęczenie (znużenie), ból i zaczerwienienie języka (zapalenie języka), uczucie drętwienia

i mrowienia (parestezje) albo błądność lub zażółcenie skóry). Lekarz może zlecić pewne badania, aby znaleźć przyczynę objawów występujących u pacjenta, ponieważ niektóre z nich mogą być także spowodowane przez cukrzycę lub inne niepowiązane problemy zdrowotne.

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- zmiany czynności nerek widoczne w wynikach badań krwi (takie jak oznaczenie poziomu kreatyniny)

Bardzo rzadko

- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
- zapalenie wątroby (choroba wątroby)
- pokrzywka
- zaczerwienienie skóry
- świąd

Częstość nieznana

- wysypka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Segluromet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Segluromet

- Substancjami czynnymi leku są ertugliflozyna i metformina.
 - Każda tabletkowa powlekana leku Segluromet 2,5 mg/850 mg zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.
 - Każda tabletkowa powlekana leku Segluromet 2,5 mg/1000 mg zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 2,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.
 - Każda tabletkowa powlekana leku Segluromet 7,5 mg/850 mg zawiera kwas L-pirolutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

- Każda tabletka powlekana leku Segluromet 7,5 mg/1000 mg zawiera kwas L-pirotglutaminowy ertugliflozyny, w ilości odpowiadającej 7,5 mg ertugliflozyny, oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.
 - Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: powidon (K29-32) (E 1201), celuloza mikrokrystaliczna (E 460), krospowidon (E 1202), sodu laurylosiarczan (E 487), magnezu stearynian (E 470b).
 - Otoczka tabletki: Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki oraz Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki: hypromeloza (E 464), hydroksypropyloceluloza (E 463), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172), воск carnauba (E 903).
- Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki oraz Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki: hypromeloza (E 464), hydroksypropyloceluloza (E 463), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), воск carnauba (E 903).

Jak wygląda lek Segluromet i co zawiera opakowanie

- Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane (tabletki) to beżowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 18 mm x 10 mm z wytłoczonym oznakowaniem „2.5/850” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
- Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane (tabletki) to różowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z wytłoczonym oznakowaniem „2.5/1000” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane (tabletki) to ciemnobrązowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 18 mm x 10 mm z wytłoczonym oznakowaniem „7.5/850” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
- Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane (tabletki) to czerwone, owalne tabletki powlekane o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z wytłoczonym oznakowaniem „7.5/1000” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Segluromet jest dostępny w blistrach z Aluminium/PVC/PA/Aluminium. Dostępne są opakowania po 14, 28, 56, 60, 168, 180 oraz 196 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach oraz po 30x1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.