

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate  
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate  
Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate  
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

### Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

### Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

### Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare bej, cu dimensiuni de 18 x 10 mm și formă ovală, marcate cu „2,5/850” pe o față și netede pe cealaltă față.

### Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, cu dimensiuni de 19,1 x 10,6 mm și formă ovală, marcate cu „2,5/1000” pe o față și netede pe cealaltă față.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare maro închis, cu dimensiuni de 18 x 10 mm și formă ovală, marcate cu „7,5/850” pe o față și netede pe cealaltă față.

### Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșie, cu dimensiuni de 19,1 x 10,6 mm și formă ovală, marcate cu „7,5/1000” pe o față și netede pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Segluromet este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic:

- la pacienți controlați insuficient cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienții controlați insuficient cu metformin și acele medicamente
- la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Pentru rezultatele studiilor cu privire la asocieri de terapii, efectele asupra controlului glicemic, evenimentele cardiovasculare și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

*Adulți cu funcție renală normală (rată de filtrare glomerulară [RFG]  $\geq$  90 ml/min)*

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată în funcție de schema de tratament actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate, utilizând doza maximă zilnică de ertugliflozin de 5 mg sau 15 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformin.

La pacienții cu depleție volemică, se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu Segluromet (vezi pct. 4.4).

*Pentru pacienți controlați insuficient cu metformin (fie în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului)*

Doza inițială recomandată de Segluromet trebuie să asigure doza de ertugliflozin 2,5 mg administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 5 mg), iar doza de metformin trebuie să fie similară cu cea administrată deja. La pacienții care tolerează doza zilnică totală de ertugliflozin 5 mg, doza poate fi crescută la o doză zilnică totală de ertugliflozin 15 mg, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.

*Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea de comprimate separate de ertugliflozin și metformin*

Pacienții la care se înlocuiește administrarea de comprimate separate de ertugliflozin (5 mg sau 15 mg doză zilnică maximă) și metformin cu Segluromet trebuie să utilizeze aceleași doze zilnice de ertugliflozin și metformin administrate deja sau cea mai apropiată doză de metformin adecvată din punct de vedere terapeutic.

În cazul utilizării Segluromet în asociere cu insulină sau cu un secretagog al insulinei, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, în scopul de a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

#### Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze de Segluromet în același timp.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu, o dată la 3-6 luni (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu acest medicament nu este recomandată în cazul pacienților cu RFG mai mică de 45 ml/min (vezi pct. 4.4).

Deoarece eficacitatea ertugliflozin privind scăderea glicemiei este redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, dacă este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie luată în considerare adăugarea altor medicamente antihyperglicemice (vezi pct. 4.4).

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformin să fie divizată în 2-3 prize pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Segluromet, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

<b><u>RFG ml/minut</u></b>	<b><u>Metformin</u></b>	<b><u>Ertugliflozin</u></b>
60-89	Doza zilnică maximă este de 3 000 mg.  Poate fi avută în vedere reducerea dozei, în asociere cu diminuarea funcției renale.	Doza zilnică maximă este de 15 mg.  Tratamentul se inițiază cu doza de 5 mg. Doza se mărește la 15 mg, după cum este necesar pentru controlul glicemic.
45-59	Doza zilnică maximă este de 2 000 mg.  Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 15 mg.  Tratamentul se inițiază cu doza de 5 mg. Doza se mărește la 15 mg, după cum este necesar pentru controlul glicemic.
30-44	Doza zilnică maximă este de 1 000 mg.  Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Nu se recomandă inițierea tratamentului.
< 30	Metformin este contraindicat.	Nu este recomandat.

### *Insuficiență hepatică*

Segluromet este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Vârstnici*

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la diminuarea funcției renale. Deoarece după inițierea tratamentului cu ertugliflozin pot să apară modificări ale funcției renale și este cunoscut faptul că metformin este excretat pe cale renală în mod substanțial, Segluromet trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici. Funcția renală trebuie evaluată constant pentru a preveni apariția acidozei lactice asociată cu administrarea metformin, în mod special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). Trebuie avute în vedere funcția renală și riscul de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Segluromet la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Segluromet trebuie administrat oral de două ori pe zi, în timpul meselor, pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate metforminului. În cazul dificultăților la înghițire, comprimatul poate fi rupt sau zdrobit, fiind o formă farmaceutică cu eliberare imediată.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoză lactică, cetoacidoză diabetică [CAD]);
- precomă diabetică;
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min), boală renală în stadiu terminal (BRST), sau pacienți care efectuează dializă (vezi pct. 4.4);
- condiții acute care pot induce disfuncție renală, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecție severă,
  - șoc,
- boală acută sau cronică, care poate determina hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
  - infarct miocardic recent,
  - șoc;
- insuficiență hepatică;
- intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Generalități

Segluromet nu trebuie administrat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Poate crește riscul de cetoacidoză diabetică (CAD) la acești pacienți.

#### Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale sau de boală cardiorespiratorie sau de sepsis. Acumularea de metformin survine în caz de deteriorare acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (vărsături severe, diaree, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminului trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică, diabetul zaharat controlat insuficient, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În cazul apariției simptomelor suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminului și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a

concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

### Administrarea substanțelor de contrast iodate

Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea de Segluomet trebuie întreruptă înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.5).

### Insuficiență renală

Eficacitatea ertugliflozin în ceea ce privește controlul glicemic este dependentă de funcția renală, eficacitatea privind controlul glicemic fiind redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Segluomet nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare a RFG sub 45 ml/min. Tratamentul cu Segluomet trebuie întrerupt în cazul persistenței valorilor RFG sub 45 ml/min.

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2). În cazul pacienților cu o valoare a RFG < 60 ml/min se recomandă monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor cu potențial de a induce disfuncție renală (vezi pct. 4.3).

### Intervenție chirurgicală

Administrarea de Segluomet trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale care implică anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reluarea nutriției pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Hipotensiune arterială/Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Prin urmare, este posibil ca după inițierea tratamentului cu Segluomet să apară hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.8), în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau clearance al creatininei (Cl<sub>Cr</sub>) sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Segluomet, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor.

Pe baza mecanismului său de acțiune, ertugliflozin induce diureză osmotică și determină creșterea valorilor creatininei serice și scăderea valorilor RFGe. Creșterile valorilor creatininei serice și scăderile valorilor RFGe au fost mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.8).

În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic (de exemplu, efectuarea examenului fizic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv determinarea hematocritului) și a electroliților la pacienții aflați în tratament cu ertugliflozin. Întreruperea temporară a tratamentului trebuie avută în vedere până la corectarea pierderii de lichide.

### Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu-glucoză (SGLT2 - *sodium glucose co-transporter-2*), incluzând

ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale. Într-o serie de cazuri, tabloul clinic a fost atipic, cu valori moderat crescute ale glicemiei, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin.

Riscul de CAD trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză, dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei.

La pacienții cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Segluromet trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu Segluromet poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Segluromet, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți (DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

Siguranța și eficacitatea Segluromet la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite și Segluromet nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că cetoacidoza diabetică apare în mod frecvent la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 tratați cu inhibitori ai SGLT2.

#### Amputații la nivelul membrelor inferioare

Într-un studiu pe termen lung de evaluare a efectelor cardiovasculare VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită, amputațiile non-traumatice la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui), au fost raportate cu o incidență de 2% (0,57 subiecți cu eveniment per 100 pacient-ani), 2,1% (0,60 subiecți cu eveniment per 100 pacient-ani) și 1,6% (0,47 subiecți cu eveniment per 100 pacient-ani), pentru grupurile la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și placebo. Rata evenimentelor de amputații la nivelul mebrelor inferioare a fost de 0,75 și 0,96, comparativ cu 0,74 evenimente per 100 pacient-ani pentru ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo. În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienții cu diabet zaharat să fie sfătuiți cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

## Hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulină și secretagogi ai insulinei

Este posibil ca ertugliflozin să determine creșterea riscului de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulina și/sau cu un secretagog al insulinei, despre care se știe că provoacă hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este posibil să fie necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce la minimum riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu Segluromet (vezi pct. 4.2 și 4.5).

## Infecții genitale micotice

Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice. În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și pacienții de sex masculin necircumciși au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

## Infecții ale tractului urinar

Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar (vezi pct. 4.8). În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin.

## Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2. Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Segluromet și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

## Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot să prezinte un risc crescut de depleție volemică și de insuficiență renală. Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri. Riscul de acidoză lactică asociat cu administrarea de metformin crește odată cu vârsta pacientului, deoarece pacienții vârstnici prezintă o probabilitate mai mare de a avea insuficiență hepatică, renală sau cardiacă decât pacienții mai tineri. Într-un studiu pe termen lung de evaluare a efectelor cardiovasculare VERTIS CV, siguranța și eficacitatea au fost similare pentru pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, în comparație cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (vezi pct. 4.2 și 4.8). Funcția renală trebuie evaluată mai frecvent la pacienții vârstnici.

## Insuficiență cardiacă

Nu există experiență în studiile clinice cu ertugliflozin la pacienții cu insuficiență cardiacă încadrată în clasa IV conform *New York Heart Association* (NYHA).

## Teste de laborator pentru examenul de urină

Ca urmare a mecanismului de acțiune al ertugliflozin, pacienții care utilizează Segluromet vor prezenta glicozurie. Este necesară utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemic.



### Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu ajutorul testului 1,5-AG nu este recomandată, întrucât determinarea concentrațiilor 1,5-AG nu este fiabilă din perspectiva evaluării controlului glicemic la pacienții aflați în tratament cu medicamente care conțin un inhibitor de SGLT2. Este necesară utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemic.

### Deficit de vitamina B<sub>12</sub>

Metforminul poate reduce valorile serice de vitamina B<sub>12</sub>. Riscul de valori scăzute de vitamina B<sub>12</sub> crește odată cu creșterea dozei de metformin, a duratei tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți a cauza deficit de vitamina B<sub>12</sub>. În cazul suspiciunii de deficit de vitamina B<sub>12</sub> (cum este anemie sau neuropatie), valorile serice de vitamina B<sub>12</sub> trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B<sub>12</sub> ar putea fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit de vitamina B<sub>12</sub>. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât este tolerat și nu este contraindicat, iar tratamentul corectiv adecvat pentru deficitul de vitamina B<sub>12</sub> trebuie administrat în conformitate cu ghidurile clinice actuale.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice cu Segluromet; cu toate acestea, acest tip de studii au fost efectuate cu ertugliflozin și metformin, substanțele active individuale ale Segluromet.

### Ertugliflozin

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### *Diuretice*

Este posibil ca ertugliflozin să intensifice efectul diuretic al diureticelor și să amplifice riscul de deshidratare și de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

##### *Insulină și secretagogi ai insulinei*

Insulina și secretagogii insulinei, cum sunt sulfonilureicele, determină apariția hipoglicemiei. Este posibil ca ertugliflozin să amplifice riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu insulina și/sau un secretagog al insulinei. Prin urmare, este posibil să fie necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie în cazul utilizării în asociere cu Segluromet (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii ertugliflozin*

Metabolizarea mediată de UGT1A9 și UGT2B7 este mecanismul principal de eliminare a ertugliflozin.

Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la subiecți sănătoși, utilizând o doză unică, sugerează că farmacocinetica ertugliflozin nu este modificată de sitagliptin, metformin, glimepiridă sau simvastatină.

Administrarea unor doze repetate de rifampicină (un inductor al uridin 5'-difosfo-glucuronoziltransferaza [UGT] și citocromului P450 [CYP]) scade aria de sub curba

concentrație în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) ale ertugliflozin cu 39% și, respectiv, 15%. Această scădere a expunerii nu este considerată clinic relevantă și, prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei. În cazul altor inductori (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital) nu se anticipează un efect clinic relevant.

Impactul inhibitorilor UGT asupra farmacocineticii ertugliflozin nu a fost studiat clinic, dar o creștere potențială a expunerii la ertugliflozin determinată de inhibarea UGT nu este clinic relevantă.

#### *Efectele ertugliflozin asupra farmacocineticii altor medicamente*

Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la voluntari sănătoși sugerează că ertugliflozin nu a exercitat efecte clinic relevante asupra farmacocineticii sitagliptinului, metforminului sau glimepiridei.

Administrarea concomitentă a simvastatinei cu ertugliflozin a determinat o creștere de 24% și 19% a ASC și, respectiv,  $C_{max}$  ale simvastatinei și o creștere de 30% și 16% a ASC și, respectiv,  $C_{max}$  ale acidului simvastatinic. Mecanismul creșterilor reduse ale ASC și  $C_{max}$  ale simvastatinei și acidului simvastatinic nu este cunoscut și nu se realizează prin inhibarea polipeptidelor transportoare de anioni organici (OATP) de către ertugliflozin. Aceste creșteri nu sunt considerate a fi clinic semnificative.

#### Metformin

##### Utilizarea concomitentă nu este recomandată.

##### *Alcool*

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

##### *Substanțe de contrast iodate*

Administrarea de Segluromet trebuie întreruptă înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

##### Utilizări concomitente care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu, AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

##### *Transportori de cationi organici (OCT - organic cation transporters)*

Metformin este un substrat al ambilor transportori, OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă a metformin cu

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamil) poate reduce eficacitatea metforminului.
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicina) poate crește absorbția gastrointestinală și eficacitatea metforminului.
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) poate scădea eliminarea renală a metforminului și astfel poate duce la o creștere a concentrației plasmatică a metforminului.
- Inhibitori ai OCT1 cât și ai OCT2 (cum sunt crizotinib, olaparib) pot modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

Prin urmare, se recomandă precauție, în special la pacienții cu insuficiență renală, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu metformin, deoarece concentrația plasmatică de metformin poate crește. Dacă este necesar, ajustarea dozei de metformin poate fi luată în considerare, deoarece inhibitorii/inductorii OCT pot modifica eficacitatea metforminului.

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta 2 agoniștii și diureticele prezintă activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, în special la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Segluromet la femei gravide.

Un număr limitat de date sugerează că utilizarea metforminului la femei gravide nu se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile cu metformin efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi, de asemenea, pct. 5.3).

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea ertugliflozin la femei gravide. Pe baza rezultatelor din studiile efectuate la animale, este posibil ca ertugliflozin să influențeze dezvoltarea și maturarea renală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Segluromet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu sunt disponibile informații privind prezența ertugliflozin în laptele matern, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra secreției lactate. Metformin este prezent în laptele matern uman. Ertugliflozin și metformin sunt prezenți în laptele femelelor de șobolan. Ertugliflozin determină efecte la puii alăptați.

Efectele mediate farmacologic au fost observate la șobolanii tineri tratați cu ertugliflozin (vezi pct. 5.3). Întrucât maturarea renală la om se produce *in utero* și pe parcursul primilor 2 ani de viață, atunci când este posibilă expunerea la medicament prin laptele matern, un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus. Segluromet nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

La om, efectul Segluromet asupra fertilității nu a fost studiat. În studiile efectuate la animale nu au fost observate efecte ale ertugliflozin sau metformin asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Segluromet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie în cazul utilizării Segluromet în asociere cu insulina sau cu un secretagog al insulinei, precum și asupra riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, cum este vertijul postural (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### Ertugliflozin și metformin

Siguranța administrării concomitente a ertugliflozin cu metformin a fost evaluată la 1 083 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, tratați timp de 26 săptămâni în două studii clinice cumulate, controlate cu placebo, în care ertugliflozin a fost administrat ca tratament adăugat la terapia cu metformin și ca tratament adăugat la terapia cu sitagliptin și metformin (vezi pct. 5.1). Incidența și tipul reacțiilor

adverse din aceste două studii au fost similare cu reacțiile adverse observate la administrarea de ertugliflozin și metformin în monoterapie, așa cum este descris mai jos, în Tabelul 1.

### Ertugliflozin

Siguranța și tolerabilitatea ertugliflozin au fost evaluate în 7 studii controlate cu placebo sau comparator activ care au inclus un număr total de 3 409 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg. În plus, siguranța și tolerabilitatea ertugliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită au fost evaluate în VERTIS CV (vezi pct. 5.1), un studiu care a inclus un număr total de 5 493 pacienți tratați cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg și cu o durată medie de expunere de 2,9 ani.

#### *Date cumulate ale studiilor clinice controlate cu placebo*

Evaluarea primară a siguranței a fost efectuată prin trei studii cumulate, a câte 26 săptămâni, controlate cu placebo. Ertugliflozin a fost utilizat ca monoterapie într-un studiu clinic și ca tratament adăugat în două studii clinice (vezi pct. 5.1). Aceste date reflectă expunerea la ertugliflozin a 1 029 pacienți, cu o durată medie de expunere de aproximativ 25 săptămâni. Pacienților li s-a administrat ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) sau placebo (N=515), o dată pe zi.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în cadrul programului clinic au fost infecții ale tractului urinar, infecția micotică vulvovaginală și alte infecții micotice ale tractului genital feminin. CAD gravă a apărut rar (vezi pct. 4.4).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență pe clase de aparate, sisteme și organe (ASO), în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite conform convenției următoare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1: Reacții adverse din studiile clinice controlate cu placebo și comparator activ și din experiența după punerea pe piață**

<b>Aparate, sisteme și organe</b> Frecvență	<b>Reacție adversă</b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Infecții ale tractului urinar <sup>†,1</sup> Infecție micotică vulvovaginală și alte infecții micotice ale tractului genital feminin <sup>*,†,1</sup>
Frecvente	Balanită candidozică și alte infecții micotice ale tractului genital masculin <sup>*,†,1</sup>
Cu frecvență necunoscută	Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)*
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Hipoglicemie <sup>*,†,1</sup> , Scădere/deficit de vitamina B <sub>12</sub> <sup>*,2</sup>
Rare	CAD <sup>*,†,1</sup>
Foarte rare	Acidoză lactică <sup>*,2</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Disgeuzie <sup>2</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Depleție volemică <sup>*,†,1</sup>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Simptome gastro-intestinale <sup>§,2</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Foarte rare	Hepatită <sup>2</sup> , Valori anormale ale testelor funcției hepatice <sup>2</sup>
<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte rare	Eritem <sup>2</sup> , Prurit <sup>2</sup> , Urticarie <sup>2</sup>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Poliurie <sup>†,1</sup>
Mai puțin frecvente	Disurie <sup>1</sup> , Creatininemie crescută/rată de filtrare glomerulară scăzută <sup>†,1</sup>
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Frecvente	Prurit vulvovaginal <sup>1</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	Senzație de sete <sup>#,1</sup>
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Modificare a valorilor lipidelor serice <sup>b,1</sup> , creștere a valorii hemoglobinei <sup>b,1</sup> , creștere a valorii azotului ureic din sânge (BUN - <i>blood urea nitrogen</i> ) <sup>a,1</sup>

<sup>1</sup> Reacții adverse la administrarea ertugliflozin.

<sup>2</sup> Reacții adverse la administrarea metformin.

\* Vezi pct. 4.4.

† Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

§ Manifestările gastro-intestinale, cum sunt greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și scăderea apetitului alimentar, apar cel mai frecvent în cursul inițierii tratamentului și se remit spontan în majoritatea cazurilor.

- ¶ Include: polakiurie, urgență micțională, poliurie, diureză crescută și nicturie.
- # Include: senzație de sete, polidipsie.
- ♯ Valorile medii ale modificărilor procentuale față de valoarea inițială, în cazul administrării dozei de ertugliflozin 5 mg și respectiv dozei de ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo, au fost colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică (*low-density lipoprotein cholesterol* – LDL-C) 5,8% și 8,4% comparativ cu 3,2%; colesterol total 2,8% și 5,7% comparativ cu 1,1%; totuși, colesterol de tip lipoproteină cu densitate mare (*high-density lipoprotein cholesterol* - HDL-C) 6,2% și 7,6% comparativ cu 1,9%. Valorile medii ale modificărilor procentuale față de valoarea inițială în cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg și ertugliflozin 15 mg, comparativ cu placebo, au fost trigliceride -3,9% și -1,7% comparativ cu 4,5%.
- ♭ Procentul de subiecți care au avut cel puțin o creștere a valorii hemoglobinei > 2 g/dl a fost mai mare în grupurile la care s-a utilizat ertugliflozin 5 mg și 15 mg (4,7% și respectiv 4,1%), comparativ cu grupul la care s-a utilizat placebo (0,6%).
- ♭ Procentul de subiecți cu orice creștere a valorilor azotului ureic sanguin (*blood urea nitrogen* – BUN) cu ≥ 50% și valori > limita superioară a valorilor normale (LSVN) a fost mai mare din punct de vedere numeric în grupul tratat cu ertugliflozin 5 mg și în grupul tratat cu ertugliflozin 15 mg (7,9% și respectiv 9,8%) comparativ cu grupul la care s-a utilizat placebo (5,1%).

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Ertugliflozin

#### *Depleție volemică*

Ertugliflozin determină diureză osmotică, care poate să ducă la depleție volemică intravasculară și la reacții adverse asociate cu depleția volemică. În studiile clinice cumulate și controlate cu placebo, incidența evenimentelor adverse asociate cu depleția volemică (deshidratare, vertij postural, presincoapă, sincopă, hipotensiune arterială și hipotensiune arterială ortostatică) a fost scăzută (< 2%) și nu a fost semnificativ diferită între grupurile de tratament cu ertugliflozin și grupul cu administrare de placebo. În cadrul analizelor subgrupurilor din lotul mai amplu de studii clinice de fază 3, subiecții cu RFGc < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, subiecții cu vârsta ≥ 65 ani și subiecții tratați cu diuretice din grupurile de tratament cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a depleției volemice, comparativ cu grupul de tratament cu comparator (vezi pct. 4.2 și 4.4). La subiecții cu RFGc < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incidența depleției volemice a fost de 5,1% în grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg, de 2,6% în grupul de tratament cu ertugliflozin 15 mg și de 0,5%, în grupul de tratament cu comparator, iar pentru subiecții cu RFGc cu valori cuprinse între 45 și < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incidența depleției volemice a fost de 6,4%, 3,7% și respectiv 0%.

#### *Hipoglicemie*

Conform datelor cumulate din studiile controlate cu placebo, incidența hipoglicemiei documentate a fost crescută la pacienții tratați cu ertugliflozin 5 mg și 15 mg (5% și 4,5%), comparativ cu placebo (2,9%). La această populație de studiu, incidența hipoglicemiei severe a fost de 0,4% în fiecare grup de tratament. Când a fost utilizat ca monoterapie, incidența evenimentelor hipoglicemice în grupurile la care s-a administrat ertugliflozin a fost de 2,6% în ambele grupuri și de 0,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Când ertugliflozin a fost utilizat ca tratament adăugat la terapia cu metformin, incidența evenimentelor hipoglicemice a fost de 7,2% în grupul la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, de 7,8% în grupul la care s-a administrat ertugliflozin 15 mg și de 4,3% în grupul la care s-a administrat placebo.

În cazul utilizării de ertugliflozin în asociere cu metformin, comparativ cu utilizarea de sulfoniluree, incidența hipoglicemiei a fost mai mare în grupul de tratament cu sulfoniluree (27%), comparativ cu grupurile de tratament cu ertugliflozin (5,6% pentru ertugliflozin 5 mg și 8,2% pentru ertugliflozin 15 mg).

În sub-studiile VERTIS CV, în cazul administrării ertugliflozin în asociere cu insulină, cu sau fără metformin, incidența hipoglicemiei documentate a fost de 39,4%, 38,9% și 37,5% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. În cazul administrării ertugliflozin în asociere cu o sulfoniluree, incidența hipoglicemiei a fost de 7,3%, 9,3% și 4,2% la

pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. În cazul administrării ertugliflozin în asocieră cu metformin și o sulfoniluree, incidența hipoglicemiei a fost de 20%, 26,5% și 14,5% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo.

La pacienții cu insuficiență renală moderată care au utilizat insuline, sulfonilureice sau meglitinide ca medicație de fond, hipoglicemia documentată a fost observată la 36% dintre pacienții din grupul de tratament cu ertugliflozin 5 mg, la 27% dintre pacienții din grupul de tratament cu ertugliflozin 15 mg și la 36% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

#### *Cetoacidoză diabetică*

În VERTIS CV, cetoacidoza diabetică a fost identificată la 19 (0,3%) pacienți cărora li s-a administrat ertugliflozin și la 2 (0,1%) pacienți cărora li s-a administrat placebo. În cadrul altor 7 studii clinice de fază 3 din programul de dezvoltare a ertugliflozin, cetoacidoza a fost identificată la 3 (0,1%) pacienți tratați cu ertugliflozin și la 0 (0%) dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament comparator (vezi pct. 4.4).

#### *Creatininemie crescută/Rată scăzută a filtrării glomerulare și evenimente renale asociate*

Creșterile inițiale ale valorilor medii ale creatininei și scăderile valorilor medii ale RFGe la pacienții tratați cu ertugliflozin au fost în general tranzitorii pe parcursul tratamentului administrat continuu. Pacienții cu insuficiență renală moderată la momentul inițial au prezentat valori medii mai ample ale modificărilor, care nu au revenit la valoarea inițială în săptămâna 26; aceste modificări au evoluat în sens invers după întreruperea tratamentului.

În VERTIS CV, tratamentul cu ertugliflozin a fost asociat cu o scădere inițială a valorilor medii ale RFGe (la săptămâna 6, -2,7, -3,8 și -0,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la pacienții din grupurile la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo) urmată de o revenire către valorile inițiale. Tratamentul pe termen lung, continuu cu ertugliflozin a fost asociat cu o scădere mai lentă a RFGe comparativ cu placebo (până la săptămâna 260).

În VERTIS CV, incidența reacțiilor adverse renale (de exemplu, afecțiuni renale acute, insuficiență renală, insuficiență prerenală acută) a fost de 4,2%, 4,3% și 4,7% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo în cadrul populației generale și de 9,7%, 10% și 10,2% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo la pacienții cu valori ale RFGe de la 30 până la mai puțin de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Infecții genitale micotice*

Datele cumulate din trei studii clinice controlate cu placebo au arătat că infecțiile genitale micotice la femei (de exemplu, candidoza genitală, infecția genitală fungică, infecția vaginală, vulvita, candidoza vulvovaginală, infecția vulvovaginală micotică, vulvovaginita) au apărut la 9,1%, 12% și 3% dintre pacientele la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Întreruperea tratamentului ca urmare a infecțiilor genitale micotice s-a produs la 0,6% dintre pacientele tratate cu ertugliflozin și la 0% dintre pacientele la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Aceleași date cumulate au arătat că infecțiile genitale micotice la bărbați (mai exact balanită candidozică, balanopostită, infecție genitală, infecție genitală fungică) au apărut la 3,7%, 4,2% și 0,4% dintre pacienții de sex masculin la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Infecțiile genitale micotice s-au manifestat mai frecvent la pacienții de sex masculin necircumciși. Întreruperea tratamentului ca urmare a infecțiilor genitale micotice s-a produs la 0,2% dintre pacienții tratați cu ertugliflozin și la 0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În cazuri rare, a fost raportată fimoză și, uneori, a fost efectuată circumcizie (vezi pct. 4.4).

#### *Infecții ale tractului urinar*

În VERTIS CV, infecții ale tractului urinar au apărut la 12,2%, 12% și 10,2% dintre pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo. Incidența infecțiilor grave

ale tractului urinar a fost de 0,9%, 0,4%, și 0,8% la pacienții la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg și, respectiv, placebo

În cadrul altor 7 studii clinice de fază 3 din programul de dezvoltare a ertugliflozin, incidența infecțiilor tractului urinar a fost de 4% și 4,1% la pacienții din grupurile la care s-a administrat ertugliflozin 5 mg și ertugliflozin 15 mg și 3,9% la pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate și nu a fost raportat nici un caz grav.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul systemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În cazul unui supradozaj cu Segluomet, trebuie luate măsurile de susținere uzuale (de exemplu, eliminarea substanței neabsorbite din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică și instituirea unui tratament de susținere), așa cum este impus de starea clinică a pacientului.

#### Ertugliflozin

Ertugliflozin nu a demonstrat toxicitate la subiecții sănătoși în cazul administrării pe cale orală a unei doze unice de până la 300 mg și a unor doze repetate de până la 100 mg pe zi, timp de 2 săptămâni. Nu au fost identificate posibile simptome și semne acute de supradozaj. Eliminarea ertugliflozin prin hemodializă nu a fost studiată.

#### Metformin

S-a raportat supradozaj cu clorhidrat de metformin, inclusiv prin ingestia unor doze mai mari de 50 g. Hipoglicemia a fost raportată în aproximativ 10% dintre cazuri, însă nu a fost stabilită nici o asociere cauzală cu clorhidratul de metformin. Acidoza lactică a fost raportată la aproximativ 32% dintre cazurile de supradozaj cu metformin (vezi pct. 4.4). Acidoza lactică este o urgență medicală și trebuie tratată într-un spital. Metformin este dializabil, cu un clearance de până la 170 ml/min în condiții hemodinamice favorabile. Prin urmare, hemodializa poate fi utilă pentru eliminarea metforminului acumulat în cazul pacienților la care se suspectează supradozajul cu metformin.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale, codul ATC: A10BD23.

#### Mecanism de acțiune

Segluomet combină două substanțe active cu acțiune antihyperglicemică, cu mecanisme de acțiune complementare, în scopul de a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: ertugliflozin, un inhibitor al SGLT2 și clorhidrat de metformin, un membru al clasei biguanidelor.

#### Ertugliflozin

SGLT2 este transportorul predominant responsabil pentru reabsorbția glucozei din filtratul glomerular în circulația sanguină. Ertugliflozin este un inhibitor al SGLT2 potent, cu acțiune selectivă și



reversibilă. Prin inhibarea SGLT2, ertugliflozin reduce reabsorbția renală a glucozei filtrate și scade pragul renal pentru glucoză, determinând în consecință excreția urinară a glucozei.

### Metformin

Metformin este o substanță cu acțiune antihyperglicemică, care îmbunătățește toleranța la glucoză în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, scăzând atât valorile glicemiei bazale, cât și valorile glicemiei postprandiale. Mecanismele sale de acțiune farmacologică sunt diferite de cele ale altor clase de substanțe antihyperglicemice cu administrare orală. Metformin scade producerea hepatică de glucoză, scade absorbția intestinală a glucozei și îmbunătățește sensibilitatea la insulină prin creșterea captării și utilizării periferice a glucozei. Spre deosebire de sulfoniluree, metformin nu induce hipoglicemie nici la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, nici la subiecții normali, cu excepția unor circumstanțe speciale (vezi pct. 4.5) și nu induce hiperinsulinemie. În cazul tratamentului cu metformin, secreția de insulină rămâne neschimbată, în timp ce valorile insulinemiei în condiții de repaus alimentar și răspunsul la insulina plasmatică pe parcursul zilei pot să scadă.

### Efecte farmacodinamice

#### Ertugliflozin

##### *Excreția urinară a glucozei și volumul urinar*

La subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după administrarea de ertugliflozin în doză unică și în doze repetate au fost observate creșteri dependente de doză ale cantității de glucoză excretată în urină. Modelul doză-răspuns indică faptul că ertugliflozin în doze de 5 mg și 15 mg determină excreția cvasi-maximală a glucozei urinare (UGE - *urinary glucose excretion*) în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, ceea ce reprezintă 87% și respectiv 96% din nivelul de inhibare maximă.

### Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității de etiologie cardiovasculară sunt părți integrante ale tratamentului diabetului zaharat de tip 2.

#### Control glicemic

Eficacitatea privind controlul glicemic și siguranța administrării ertugliflozin în asocieră cu metformin au fost evaluate în 4 studii clinice de fază 3, multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo și cu comparator activ, la care au participat 3 643 pacienți cu diabet zaharat de tip 2. În cadrul celor patru studii, distribuția pacienților din perspectiva caracteristicilor etnice a variat de la 66,2% până la 80,33% pentru rasa caucaziană, de la 10,6% până la 20,3% pentru rasa asiatică, de la 1,9% până la 10,3% pentru rasa neagră și de la 4,5% până la 7,4% pentru alte rase. Pacienții hispanici sau latino-americieni au reprezentat 15,6% până la 34,5% din populația inclusă în studii. Vârsta medie a pacienților în cadrul celor patru studii a variat de la 55,1 până la 59,1 ani (interval de la 21 ani la 86 ani); 15,6% până la 29,9% dintre pacienți au avut vârsta  $\geq 65$  ani și 0,6% până la 3,8% au avut vârsta  $\geq 75$  ani.

#### *Ertugliflozin ca tratament adăugat la terapia cu metformin*

Un număr total de 621 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu metformin administrat în monoterapie ( $\geq 1 500$  mg/zi) au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării ertugliflozin în asocieră cu metformin. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin administrat în continuare, ca tratament de fond (vezi Tabelul 2).

**Tabelul 2: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu controlat cu placebo cu ertugliflozin administrat în asociere cu metformin\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Valoare inițială (medie)	8,1	8,1	8,2
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , ÎI 95%)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)	
<b>Pacienți [N (%)] cu HbA1c &lt; 7%</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Valoare inițială (medie)	84,9	85,3	84,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-3	-2,9	-1,3
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , ÎI 95%)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2; -1)	

\* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

† Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, medicația antihiperglicemică anterioară, valorile inițiale ale RFGc, stratul de randomizare în funcție de statusul menopauzei și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

‡ p ≤ 0,001 comparativ cu placebo

§ p < 0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

*Studiu cu protocol factorial de evaluare a ertugliflozin și sitagliptin ca tratament adăugat la terapia cu metformin*

Un număr total de 1 233 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu comparator activ și desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării tratamentului cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin 100 mg, comparativ cu componentele individuale. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu metformin administrat în monoterapie (≥ 1 500 mg/zi), au fost randomizați în unul dintre cele cinci brațe de studiu cu tratament activ: ertugliflozin 5 mg sau 15 mg, sitagliptin 100 mg sau sitagliptin 100 mg în asociere cu ertugliflozin 5 mg sau 15 mg administrat o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin, administrat în continuare ca terapie de fond (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3: Rezultatele obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu protocol factorial cu ertugliflozin și sitagliptin ca tratament adăugat la metformin, comparativ cu componentele individuale\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valoare inițială (medie)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-1	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Diferența față de Sitagliptin				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
(valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , ÎI 95%)					
<b>Pacienți [N (%)] cu HbA1c &lt; 7%</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) <sup>§</sup>	120 (49,2) <sup>§</sup>
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valoare inițială (medie)	88,6	88	89,8	89,5	87,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferența față de sitagliptin (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , ÎI 95%)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,6)

\* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

<sup>†</sup> Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, valorile inițiale ale RFGe și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparativ cu grupul martor.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparativ cu doza corespunzătoare de ertugliflozin sau sitagliptin (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

#### *Ertugliflozin ca tratament adăugat la terapia cu metformin în asociere cu sitagliptin*

Un număr total de 463 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu metformin ( $\geq 1\ 500$  mg/zi) și sitagliptin 100 mg o dată pe zi, au participat la un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța ertugliflozin. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi, ca tratament adăugat la metformin, administrat în continuare ca terapie de fond (vezi Tabelul 4).

**Tabelul 4: Rezultate obținute la săptămâna 26 în cadrul unui studiu cu ertugliflozin ca tratament adăugat la asocierea metformin și sitagliptin\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valoare inițială (medie)	8,1	8	8
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , Î 95%)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,6)	
<b>Pacienți [N (%)] cu HbA1c &lt; 7%</b>	50 (32,1) <sup>§</sup>	61 (39,9) <sup>§</sup>	26 (17)
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valoare inițială (medie)	87,6	86,6	86,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-3,3	-3	-1,3
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , Î 95%)	-2 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,1)	

\* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

<sup>†</sup> Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, medicația antihyperglicemiantă anterioară, valorile inițiale ale RFG<sub>e</sub> și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparativ cu placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

*Studiu controlat cu comparator activ, de evaluare a ertugliflozin comparativ cu glimepiridă, ca tratament adăugat la terapia cu metformin*

Un număr total de 1 326 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat cu metformin administrat în monoterapie, au participat la un studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu comparator activ, desfășurat pe parcursul unei perioade de 52 săptămâni care a evaluat eficacitatea și siguranța ertugliflozin în asociere cu metformin. Acești pacienți aflați în tratament cu metformin ca monoterapie ( $\geq 1\ 500$  mg/zi), au fost randomizați pentru a li se administra ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau glimepiridă, o dată pe zi, ca terapie adăugată la terapia de fond cu metformin, administrată în continuare. Tratamentul cu glimepiridă a fost inițiat cu o doză de 1 mg/zi, mărită progresiv până la o doză maximă de 6 sau 8 mg/zi (în funcție de doza maximă aprobată în fiecare țară) sau până la doză maximă tolerată ori scăzută progresiv, în scopul de a evita sau de a aborda terapeutic corect hipoglicemia. Doza medie zilnică de glimepiridă a fost de 3 mg (vezi Tabelul 5).

**Tabelul 5: Rezultate obținute la săptămâna 52 în cadrul unui studiu cu comparator activ, de evaluare comparativă a ertugliflozinului și a glimepiridei, ca tratament adăugat la pacienții controlați inadecvat cu metformin\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Glimepiridă</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Valoare inițială (medie)	7,8	7,8	7,8
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Diferența față de glimepiridă (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , ÎI 95%)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0; 0,2)	
<b>Pacienți [N (%)] cu HbA1c &lt; 7%</b>	154 (34,4)	167 (38)	190 (43,5)
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Valoare inițială (medie)	87,9	85,6	86,8
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-3	-3,4	0,9
Diferența față de glimepiridă (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , ÎI 95%)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8; -3,8)	

\* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

† Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, medicația antihiperglicemiantă anterioară, valorile inițiale ale RFGc și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

‡ Non-inferioritatea este afirmată în cazul în care limita superioară a intervalului de încredere bidirecțional 95% (ÎI) pentru diferența medie este mai mică de 0,3%.

§ p < 0,001 comparativ cu glimepirida.

*Ertugliflozin ca terapie adăugată la terapia cu insulină (cu sau fără metformin)*

Într-un sub-studiu privind evaluarea controlului glicemic, randomizat, dublu orb, multicentric, controlat cu placebo desfășurat pe parcursul unei perioade de 18 săptămâni, al VERTIS CV, un număr total de 1 065 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită cu control glicemic inadecvat (hemoglobină A1c [HbA1c] între 7% și 10,5%) cu terapie de fond insulină  $\geq 20$  unități/zi (59% dintre pacienți utilizau și metformin  $\geq 1 500$  mg/zi) au fost randomizați pentru administrarea ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi (vezi Tabelul 6).

**Tabelul 6: Rezultate obținute la săptămâna 18 în cadrul unui studiu cu ertugliflozin ca tratament adăugat la insulină (cu sau fără metformin) la pacienți cu diabet zaharat de tip 2\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 370</b>	<b>N = 347</b>
Valoare inițială (medie)	8,4	8,4	8,4
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-0,8	-0,8	-0,2
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , Î 95%)	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,7; -0,4)	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5)	
<b>Pacienți [N (%)] cu HbA1c &lt; 7%</b>	72 (20,7) <sup>§</sup>	78 (21,1) <sup>§</sup>	37 (10,7)
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 370</b>	<b>N = 347</b>
Valoare inițială (medie)	93,8	92,1	93,3
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-1,9	-2,1	-0,2
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , Î 95%)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,1; -1,1)	-1,9 <sup>‡</sup> (-2,4; -1,4)	

\* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

<sup>†</sup> Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, stratul de insulină, valorile inițiale ale RFGe și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparativ cu placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

#### *Ertugliflozin ca terapie adăugată la terapia cu metformin și sulfoniluree*

Într-un sub-studiu privind evaluarea controlului glicemic, randomizat, dublu orb, multicentric, controlat cu placebo desfășurat pe parcursul unei perioade de 18 săptămâni, al VERTIS CV, un număr total de 330 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită cu control glicemic inadecvat (HbA1c între 7% și 10,5%) cu terapie de fond metformin  $\geq$  1 500 mg/zi și o sulfoniluree au fost randomizați pentru administrarea ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg sau placebo, o dată pe zi (vezi Tabelul 7).

**Tabelul 7: Rezultate obținute la săptămâna 18 în cadrul unui studiu cu ertugliflozin ca tratament adăugat la asocierea metformin cu o sulfoniluree la pacienți cu diabet zaharat de tip 2\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 100</b>	<b>N = 113</b>	<b>N = 117</b>
Valoare inițială (medie)	8,4	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-0,9	-1,0	-0,2
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , Î 95%)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,4)	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5)	
<b>Pacienți [N (%)] cu HbA1c &lt; 7%</b>	37 (37,0) <sup>§</sup>	37 (32,7) <sup>§</sup>	15 (12,8)
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>N = 100</b>	<b>N = 113</b>	<b>N = 117</b>
Valoare inițială (medie)	92,1	92,9	90,5
Modificarea față de valoarea inițială (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> )	-2,0	-2,4	-0,5
Diferența față de placebo (valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate <sup>†</sup> , Î 95%)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,3; -0,8)	-1,9 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,2)	

\* N include toți pacienții randomizați, tratați, care au beneficiat de minimum o evaluare a variabilei cu rol de rezultat.

<sup>†</sup> Valori medii obținute cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, ajustate în funcție de durată, valorile inițiale ale RFGe și interacțiunea duratei administrării cu tratamentul.

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparativ cu placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparativ cu placebo (pe baza comparațiilor ajustate ale valorilor raportului probabilităților în cadrul unui model de regresie logistică, utilizând imputări multiple pentru valorile datelor incomplete).

#### *Glicemie în condiții de repaus alimentar*

În trei studii clinice controlate cu placebo, ertugliflozin a determinat scăderi semnificative statistic ale glicemiei în condiții de repaus alimentar (*fasting plasma glucose* - FPG). În cazul administrării dozelor de ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg, reducerile glicemiei în condiții de repaus alimentar au fost de 1,92 și 2,44 mmol/l în cazul monoterapiei, de 1,48 și 2,12 mmol/l în cazul tratamentului asociat cu metformin și de 1,40 și 1,74 mmol/l în cazul tratamentului adăugat la metformin și sitagliptin, comparativ cu placebo.

Administrarea de ertugliflozin în asociere cu sitagliptin administrată ca terapie adăugată la terapia de fond cu metformin a determinat scăderi semnificativ mai mari ale glicemiei în condiții de repaus alimentar, comparativ cu administrarea de sitagliptin sau ertugliflozin administrate în monoterapie. Administrarea de ertugliflozin în doze de 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi incrementale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar de 0,46 și 0,65 mmol/l, comparativ cu ertugliflozin în monoterapie și respectiv de 1,02 și 1,28 mmol/l, comparativ cu sitagliptin în monoterapie.

#### *Eficacitatea la pacienții cu HbA1c ≥ 9% la momentul inițial*

În studiul cu ertugliflozin administrat în asociere cu metformin, efectuat la pacienții cu valoarea inițială a HbA1c cuprinsă în intervalul 7-10,5%, scăderile HbA1c, comparativ cu placebo, la subgrupul pacienților din studiu cu valoarea inițială a HbA1c ≥ 9% au fost de 1,31% în cazul administrării de ertugliflozin 5 mg și de 1,43% în cazul administrării de ertugliflozin 15 mg.

În studiul care a inclus pacienți controlați inadecvat cu metformin, a căror valoare inițială a HbA1c a fost cuprinsă în intervalul 7,5-11%, în subgrupul pacienților din studiu cu valoarea inițială a HbA1c  $\geq 10\%$  administrarea de ertugliflozin 5 mg sau 15 mg în asociere cu sitagliptin a determinat scăderi ale HbA1c de 2,35% și respectiv 2,66%, comparativ cu 2,10% pentru ertugliflozin 5 mg, 1,30% pentru ertugliflozin 15 mg, și 1,82% pentru sitagliptin, toate administrate în monoterapie.

#### *Tensiune arterială*

Ertugliflozin în doze de 5 mg și 15 mg, administrat ca tratament adăugat la metformin, a determinat reduceri semnificative statistic ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), comparativ cu administrarea de placebo, de 3,7 mmHg și respectiv 4,5 mmHg. Ertugliflozin în doze de 5 mg și 15 mg, administrat ca tratament adăugat la asocierea de metformin și sitagliptin, a determinat reduceri semnificative statistic ale TAS, comparativ cu administrarea de placebo, de 2,9 mmHg și respectiv 3,9 mmHg.

Într-un studiu controlat activ, cu durata de 52 săptămâni, comparativ cu glimepiridă, scăderea TAS față de valoarea inițială a fost de 2,2 mmHg și de 3,8 mmHg pentru ertugliflozin 5 mg și, respectiv, ertugliflozin 15 mg, în timp ce subiecții tratați cu glimepiridă au avut o creștere a TAS față de momentul inițial de 1 mmHg.

#### *Analize de subgrup*

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu ertugliflozin în asociere cu metformin, au fost observate scăderi semnificative clinic ale valorilor HbA1c în subgrupurile definite pe baza vârstei, sexului, rasei, etnicității, regiunii geografice, valorii inițiale a indicelui de masă corporală (IMC), valorilor inițiale ale HbA1c și duratei de evoluție a diabetului zaharat de tip 2.

#### Efecte cardiovasculare

Efectul ertugliflozin asupra riscului cardiovascular la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită a fost evaluat în cadrul studiului VERTIS CV, un studiu multicentric, multinațional, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente. Studiul a comparat riscul de a prezenta un eveniment advers cardiovascular major (MACE) între ertugliflozin și placebo când acestea au fost adăugate și utilizate concomitent cu terapia standard pentru diabet și boală cardiovasculară aterosclerotică.

Un număr total de 8 246 pacienți au fost randomizați (placebo N=2 747, ertugliflozin 5 mg N=2 752, ertugliflozin 15 mg N=2 747) și urmăriți pentru o perioadă mediană de 3 ani. Vârsta medie a fost de 64 ani și aproximativ 70% au fost bărbați.

Toți pacienții din studiu au avut la momentul inițial diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat (HbA1c mai mare sau egal cu 7%). Durata medie a diabetului zaharat de tip 2 a fost de 13 ani, valoarea medie a HbA1c la momentul inițial a fost de 8,2% și valoarea medie a RFG e a fost de 76 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La momentul inițial, pacienții erau tratați cu unul (32%) sau mai multe (67%) medicamente antidiabetice incluzând metformin (76%), insulină (47%), sulfoniluree (41%), inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) (11%) și agoniști ai receptorului peptidul 1 glucagon-like (GLP-1) (3%).

Approape toți pacienții (99%) aveau, la momentul inițial, boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită. Aproximativ 24% dintre pacienți aveau antecedente de insuficiența cardiacă. Criteriul final principal de evaluare în VERTIS CV a fost timpul până la prima apariție a MACE [deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) neletal sau accident vascular cerebral neletal].

Ertugliflozin a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo pentru MACE (vezi Tabelul 8). Rezultatele pentru dozele individuale de 5 mg și 15 mg au fost în concordanță cu rezultatele pentru grupurile cu doze combinate.

La pacienții tratați cu ertugliflozin, rata spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost mai mică decât cea pentru pacienții la care s-a administrat placebo (vezi Tabelul 8 și Figura 1)



**Tabelul 8: Analiza MACE și a componentelor sale și a spitalizării pentru insuficiență cardiacă din studiul VERTIS CV\***

Criteriu final de evaluare <sup>†</sup>	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		Rata de risc vs placebo (ÎÎ) <sup>‡</sup>
	N (%)	Rata evenimentului (per 100 persoană-ani)	N (%)	Rata evenimentului (per 100 persoană-ani)	
<b>MACE (deces CV, IM neletal, sau accident vascular cerebral neletal)</b>	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
<b>IM neletal</b>	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
<b>Accident vascular cerebral neletal</b>	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
<b>Deces CV</b>	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
<b>Spitalizare pentru insuficiență cardiacă<sup>#</sup></b>	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Număr pacienți, ÎÎ=Interval de Încredere, CV=Cardiovascular, IM=Infarct Miocardic.

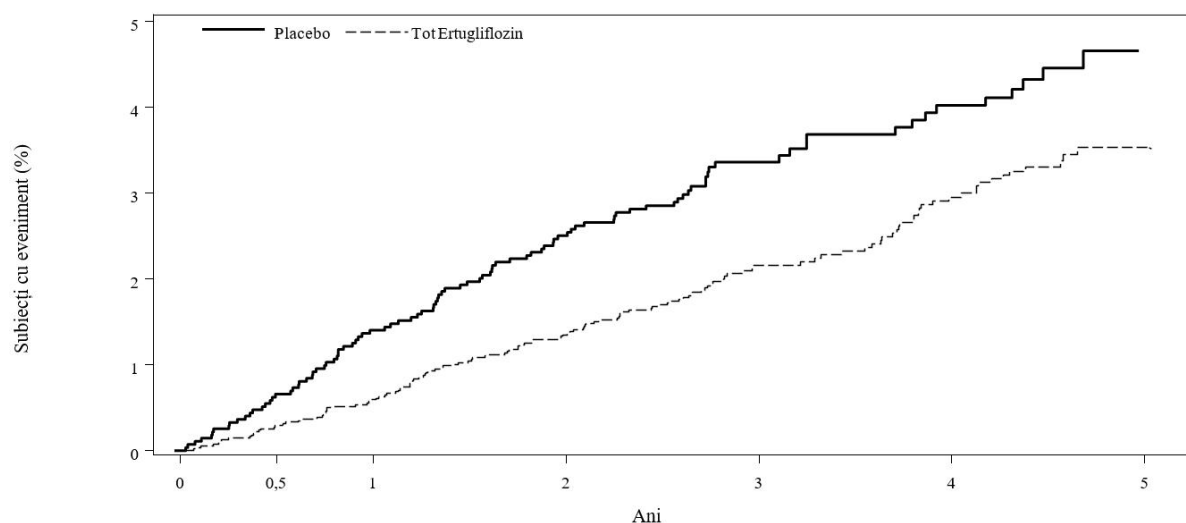
\* Set de analiză intenție de tratament

<sup>†</sup> MACE a fost evaluat la subiecții care au luat cel puțin o doză din medicația de studiu și pentru subiecții care au întrerupt medicația de studiu înainte de finalul studiului, evenimentele care au avut loc la mai mult de 365 zile după ultima doză de medicație de studiu au fost cenzurate. Alte criterii finale au fost evaluate folosind toți subiecții randomizați și evenimentele care au avut loc oricând după prima doză de medicație de studiu până la data ultimului contact. Numărul total de prime evenimente a fost analizat pentru fiecare criteriu final.

<sup>‡</sup> Pentru MACE este prezentat un ÎÎ de 95,6%, pentru alte criterii finale de evaluare este prezentat un ÎÎ de 95%.

<sup>#</sup> Nu a fost evaluat pentru semnificația statistică, deoarece nu a făcut parte din procedura de testare secvențială prespecificată.

**Figura 1: Timpul până la prima apariție a spitalizării pentru insuficiență cardiacă**



	Subiecți cu risc						
	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Tot Ertugliflozin	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

## Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Segluomet la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Segluomet

S-a demonstrat bioechivalența în cazul administrării Segluomet comparativ cu administrarea concomitentă a unor doze corespunzătoare de ertugliflozin și metformin sub formă de comprimate.

### Ertugliflozin

#### Introducere generală

Farmacocinetica ertugliflozin este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Valorile medii ale ASC și  $C_{max}$  plasmatică la starea de echilibru au fost de 398 ng oră/ml și respectiv 81 ng/ml în cazul administrării tratamentului cu ertugliflozin 5 mg o dată pe zi și de 1 193 ng oră/ml și respectiv 268 ng/ml în cazul administrării tratamentului cu ertugliflozin 15 mg o dată pe zi. Starea de echilibru este atinsă după 4 până la 6 zile de administrare a ertugliflozin o dată pe zi. Ertugliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp și se acumulează la nivel plasmatic în proporție de 10%-40% după administrarea de doze repetate.

#### Absorbție

După administrarea orală a unor doze unice de ertugliflozin 5 mg și 15 mg, concentrațiile plasmatice maxime (timpul median până la concentrația plasmatică maximă [ $T_{max}$ ] ale ertugliflozin apar la 1 oră după administrarea în condiții de repaus alimentar.  $C_{max}$  plasmatică și ASC ale ertugliflozin cresc într-o manieră proporțională cu doza, după administrarea unor doze unice, de la 0,5 mg până la 300 mg, și după administrarea unor doze repetate, de la 1 mg până la 100 mg. Biodisponibilitatea orală absolută a ertugliflozin după administrarea unei doze de 15 mg este de aproximativ 100%.

Administrarea ertugliflozin cu o masă hiperlipidică și hipercalorică reduce  $C_{max}$  a ertugliflozin cu 29% și prelungeste  $T_{max}$  cu o oră, însă nu modifică ASC, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra farmacocineticii ertugliflozin nu este considerat relevant clinic, iar ertugliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente. În studiile clinice de fază 3, ertugliflozin a fost administrat indiferent de orarul meselor.

Efectele unui prânz hiperlipidic asupra farmacocineticii ertugliflozin și metformin în cazul administrării sub formă de comprimate de Segluomet sunt comparabile cu efectele raportate pentru comprimatele individuale. Administrarea Segluomet cu alimente nu a demonstrat efecte semnificative asupra  $ASC_{inf}$  a ertugliflozin sau metformin, dar a redus  $C_{max}$  medie a ertugliflozin cu 29%, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

Ertugliflozin este un substrat al transportorilor glicoproteina-P (gp-P) și proteina asociată rezistenței la cancerul mamar (BCRP - *breast cancer resistance protein*).

#### Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru al ertugliflozin după administrarea intravenoasă a unei doze este de 86 l. Ertugliflozin se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 93,6%, independent de concentrațiile sale plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată în mod semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Pentru ertugliflozin, raportul dintre concentrația sanguină și concentrația plasmatică este 0,66.

*In vitro*, ertugliflozin nu este un substrat al transportorilor organici anionici (OAT1, OAT3), al transportorilor de cationi organici (OCT1, OCT2) sau al polipeptidelor organice transportoare de anioni (OATP1B1, OATP1B3)

### Metabolizare

Metabolizarea este mecanismul principal de eliminare al ertugliflozin. Calea metabolică principală a ertugliflozin este O-glucuroconjugarea mediată de UGT1A9 și UGT2B7, din care rezultă doi compuși glucuroconjugăți farmacologic inactivi, la concentrații relevante clinic. Metabolizarea mediată de CYP (oxidativă) a ertugliflozin este minimă (12%).

### Eliminare

Valoarea medie a clearance-ului plasmatic sistemic după administrarea intravenoasă a unei doze de 100 μg a fost de 11 l/oră. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu funcție renală normală, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimată la 17 ore, pe baza analizei farmacocinetice populaționale. După administrarea unei soluții orale de ertugliflozin marcat cu <sup>14</sup>C la subiecți sănătoși, radioactivitatea asociată cu medicamentul a fost eliminată în proporție de aproximativ 41% în materiile fecale și în proporție de aproximativ 50% în urină. Doar 1,5% din doza administrată a fost excretată ca ertugliflozin nemodificat în urină și 34% din doza administrată a fost excretată ca ertugliflozin nemodificat în materiile fecale, fapt determinat probabil de excreția biliară a metaboliților glucuroconjugăți și de hidroliza ulterioară la compusul precursor.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Într-un studiu de farmacologie clinică de fază 1, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clasificare stabilită pe baza RFG<sub>e</sub>), după administrarea unei doze unice de ertugliflozin 15 mg, ASC pentru ertugliflozin a crescut în medie de ≤ 1,7 ori, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Aceste creșteri ale ASC pentru ertugliflozin nu sunt considerate relevante clinic. Nu au existat diferențe semnificative clinic între grupurile cu funcție renală diferită, din perspectiva valorilor C<sub>max</sub> ale ertugliflozin. Excreția de glucoză în urină în decurs de 24 ore a scăzut o dată cu creșterea severității insuficienței renale (vezi pct. 4.4). Legarea ertugliflozin de proteinele plasmatică nu a fost influențată la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Insuficiență hepatică*

Insuficiența hepatică moderată (stabilită pe baza clasificării Child-Pugh) nu a determinat creșterea expunerii la ertugliflozin. ASC pentru ertugliflozin a scăzut cu aproximativ 13%, iar C<sub>max</sub> a scăzut cu aproximativ 21%, comparativ cu subiecții care prezintă funcție hepatică normală. Această scădere a expunerii la ertugliflozin nu este considerată semnificativă clinic. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică de clasă C Child-Pugh (severă). Legarea ertugliflozin de proteinele plasmatică nu a fost influențată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

#### *Copii și adolescenți*

Nu au fost efectuate studii cu ertugliflozin la copii și adolescenți.

#### *Efectele vârstei, greutatei corporale, sexului și rasei*

Din perspectiva unei analize farmacocinetice populaționale, vârsta, greutatea corporală, sexul și rasa nu exercită un efect relevant clinic asupra farmacocineticii ertugliflozin.

### Interacțiuni cu alte medicamente

#### *Evaluarea in vitro a ertugliflozin*

În studiile efectuate *in vitro*, ertugliflozin și metaboliții săi glucuroconjugăți nu au inhibat sau inactivat izoformele CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 sau 3A4 și nu au indus izoformele CYP 1A2, 2B6 sau 3A4. Ertugliflozin și metaboliții săi glucuroconjugăți nu au inhibat *in vitro*

activitatea izoformelor UGT 1A6, 1A9 sau 2B7. *In vitro*, ertugliflozin a fost un inhibitor slab al izoformelor UGT 1A1 și 1A4, la concentrații plasmatice mai mari, care nu sunt relevante clinic. Metaboliții glucuronoconjugați ai ertugliflozin nu au avut efect asupra acestor izoforme. În general, este puțin probabil ca ertugliflozin să influențeze farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent care sunt eliminate prin acțiunea acestor enzime.

*In vitro*, la concentrații relevante clinic, ertugliflozin sau metaboliții săi glucuronoconjugați nu inhibă semnificativ transportorii P-gp, OCT2, OAT1 sau OAT3 sau polipeptidele transportatoare OATP1B1, OATP1B3. În general, este puțin probabil ca ertugliflozin să influențeze farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent și care constituie substraturi ale acestor transportatori.

## Metformin

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg de clorhidrat de metformin este de aproximativ 50-60 % în condiții de repaus alimentar. Studiile în care s-au administrat oral doze unice de clorhidrat de metformin sub formă de comprimate, în doze de la 500 mg până la 1 500 mg și de la 850 mg până la 2 550 mg, indică faptul că există o lipsă de proporționalitate a dozei corespunzătoare cu dozele crescătoare, fapt determinat mai probabil de absorbția scăzută, decât de modificarea eliminării. În cazul administrării de doze uzuale de clorhidrat de metformin și a schemelor terapeutice uzuale, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, < 1 μg/ml. În studiile clinice controlate, valorile concentrațiilor plasmatice maxime ale metforminului nu au depășit 5 μg/ml, chiar și în doze maxime.

Alimentele întârzie ușor și scad gradul absorbției al metformin, așa cum s-a demonstrat printr-o scădere a  $C_{max}$  mediu cu aproximativ 40%, o scădere a ASC cu 25% și o prelungire cu 35 minute a  $T_{max}$  după administrarea unei doze unice de 850 mg metformin sub formă de comprimat, împreună cu alimente, comparativ cu administrarea aceluiași comprimat în condiții de repaus alimentar. Relevanța clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V/F) al metformin ca urmare a administrării orale a unor doze unice de clorhidrat de metformin 850 mg sub formă de comprimate a fost în medie de  $654 \pm 358$  l. Metformin se leagă de proteinele plasmatice în proporție neglijabilă. Metformin se distribuie la nivelul eritrocitelor.

### Metabolizare

Metformin este excretat sub formă nemodificată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

### Eliminare

Clearance-ul renal este de aproximativ 3,5 ori mai mare decât clearance-ul creatininei, ceea ce indică faptul că secreția tubulară este calea principală de eliminare a metformin. După administrarea orală, aproximativ 90% din metforminul absorbit este eliminat pe cale renală în primele 24 ore, cu un timp de înjumătățire prin eliminare plasmatică de aproximativ 6,2 ore.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală diminuată, timpul de înjumătățire plasmatică și sanguină al metformin este prelungit, iar clearance-ul renal este scăzut proporțional cu scăderea RFG<sub>e</sub> (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice privind utilizarea metformin la pacienții cu insuficiență hepatică.

### *Efectele vârstei, greutateii corporale, sexului și rasei*

Datele limitate din studiile farmacocinetice controlate efectuate cu metformin la subiecții vârstnici sănătoși sugerează că clearance-ul plasmatic total al metformin este scăzut, timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit și  $C_{max}$  este crescut, comparativ cu subiecții tineri sănătoși. Din aceste date, se pare că modificarea farmacocineticii metformin odată cu îmbătrânirea este determinată în principal de o modificare a funcției renale.

Parametrii farmacocinetici ai metformin nu diferă semnificativ între subiecții normali și pacienții cu diabet zaharat de tip 2, atunci când sunt analizați în funcție de sex. În mod similar, în studiile clinice controlate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, efectul antihiperghlicemiant al metforminului a fost comparabil la bărbați și femei.

Nu au fost efectuate studii privind parametrii farmacocinetici ai metformin în funcție de rasă. În studiile clinice controlate cu metformin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, efectul antihiperghlicemiant a fost comparabil la albi (n=249), negri (n=51) și hispanici (n=24).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

### Toxicitate generală

#### Ertugliflozin

Studiile de toxicitate cu doze repetate administrate pe cale orală au fost efectuate la șoareci, șobolani și câini pe parcursul unei durate de până la 13, 26 și respectiv 39 săptămâni. Semnele de toxicitate considerate adverse au fost observate, în general, la expuneri mai mari sau egale cu o expunere de 77 ori mai mare față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică (ASC) pentru doza maximă recomandată la om (DMRO), de 15 mg/zi. În cea mai mare parte, toxicitatea a fost concordantă cu farmacologia corelată cu glicozuria și a inclus scăderea greutateii corporale și a țesutului adipos, creșterea consumului alimentar, diareea, deshidratarea, scăderea glicemiei și creșterea valorilor altor parametri serici care reflectă creșterea metabolismului proteinelor, gluconeogeneza și dezechilibrele electrolitice și modificări urinare cum sunt poliuria, glicozuria și calciuria. Modificările microscopice asociate cu glicozuria și/sau calciuria, observate numai la rozătoare, au inclus dilatarea tubulilor renali, hipertrofia zonei glomerulare a glandelor suprarenale (la șobolani) și hipertrofia țesutului osos trabecular (la șobolani). Cu excepția emezei, nu au fost observate reacții adverse toxice la câini, la o expunere mai mare de 379 ori față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică (ASC) pentru DMRO de 15 mg/zi.

### Carcinogeneza

#### Ertugliflozin

În cadrul studiului de carcinogenitate efectuat la șoareci timp de 2 ani, ertugliflozin a fost administrat prin gavaj oral în doze de 5 mg, 15 mg și 40 mg/kg pe zi. Nu au fost depistate leziuni neoplazice asociate cu administrarea ertugliflozin în doze de până la 40 mg/kg și zi (o expunere de aproximativ 41 ori mai mare față de expunerea la fracția nelegată de proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC). În studiul de carcinogenitate desfășurat timp de 2 ani la șobolani, ertugliflozin a fost administrat prin gavaj oral în doze de 1,5 mg, 5 mg și 15 mg/kg pe zi. Leziunile neoplazice asociate cu ertugliflozin au inclus o incidență crescută a feocromocitomului medulosuprarenal benign la șobolanii masculi, în cazul administrării unor doze de 15 mg/kg pe zi.

Acest rezultat a fost atribuit malabsorbției glucidelor, care a determinat modificarea homeostaziei calciului și nu a fost considerată relevantă pentru riscul la om. Valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse (NOEL) de tip neoplazic a fost de 5 mg/kg și zi (de aproximativ 16 ori mai mare față de expunerea la fracția nefixată pe proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg/zi).

### Metformin

Au fost efectuate studii de carcinogenitate, desfășurate pe termen lung, la șobolani (durata de administrare 104 săptămâni) și la șoareci (durata de administrare 91 săptămâni), cu doze de până la 900 mg/kg pe zi și respectiv de 1500 mg/kg pe zi. Ambele doze sunt de aproximativ de patru ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, de 2 000 mg, calculată pe baza comparațiilor efectuate din perspectiva ariei suprafeței corporale. Nu au fost identificate dovezi de carcinogenitate în cazul administrării metformin la șoareci masculi sau femele. În mod similar, nu a fost observat niciun potențial tumorigen în cazul administrării metformin la șobolani masculi. A existat totuși o incidență crescută a polipilor stromali benigni cu localizare uterină la șobolanii femele tratați cu 900 mg/kg și zi.

### Mutageneză

#### Ertugliflozin

Ertugliflozin nu a fost mutagen sau clastogen în prezența sau în absența activării metabolice a mutației microbiene inverse, a testelor citogenetice *in vitro* (limfocite umane) și a testelor *in vivo* pe micronuclei la șobolan.

#### Metformin

Nu au existat dovezi privind potențialul mutagen al metformin în următoarele teste *in vitro*: testul Ames (*S. typhimurium*), testul de mutație genică (pe celule de limfom de șoarece) sau testul de depistare a aberațiilor cromozomiale (pe limfocite umane). De asemenea, rezultatele testului *in vivo* pe micronuclei de șoareci au fost negative.

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

#### Ertugliflozin

În studiul privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară efectuat la șobolani, ertugliflozin a fost administrat în doze de 5 mg, 25 mg și 250 mg/kg și zi la șobolani masculi și femele. Nu au fost observate efecte asupra fertilității la administrarea unor doze de 250 mg/kg și zi (expunere de aproximativ 386 ori mai mare față de expunerea la om la fracția nelegată de proteinele plasmatică pentru DMRO de 15 mg și zi, calculată pe baza comparațiilor ASC). Ertugliflozin nu a influențat negativ rezultatele procesului de dezvoltare la șobolani și iepuri, în condiții de expunere maternă de 239 și respectiv de 1 069 ori mai mare față de expunerea la om la doza maximă clinică de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC. În cazul administrării unei doze toxice materne la șobolani (250 mg/kg și zi), s-a observat o viabilitate mai scăzută a fătului și o incidență mai mare de malformații viscerale în condiții de expunere maternă la o doză de 510 ori mai mare față de doza maximă clinică de 15 mg și zi.

În studiul privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate diminuarea creșterii și dezvoltării postnatale la șobolani la care au fost administrate doze de ertugliflozin de  $\geq 100$  mg/kg și zi, din ziua 6 de gestație până în ziua 21 de lactație (expunere estimată mai mare de 239 ori față de expunerea la doza maximă clinică la om, de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC). Maturizarea sexuală a fost întârziată la ambele sexe în cazul administrării unei doze de 250 mg/kg și zi (estimată de 620 ori mai mare față de DMRO de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC).

În cazul administrării ertugliflozin la șobolani tineri din ziua postnatală 21 până la ziua postnatală 90, au fost observate o perioadă de dezvoltare renală corespunzătoare sfârșitului trimestrului doi și trimestrului trei al sarcinii la om, creșterea greutateii rinichilor, dilatarea pelvisului renal și a tubulilor

renali, iar mineralizarea tubulilor renali la o expunere de 13 ori mai mare față de doza clinică maximă de 15 mg/zi, calculată pe baza ASC. Efectele asupra osului (lungimea scăzută a femurului, creșterea țesutului osos trabecular din femur), precum și efectele pubertății întârziate au fost observate la o expunere de 817 ori mai mare față de DMRO de 15 mg pe zi, calculată pe baza ASC. Efectele asupra rinichilor și osului nu s-au inversat complet după perioada de recuperare de 1 lună.

### Metformin

Fertilitatea șobolanilor masculi sau femele nu a fost influențată de metformin în cazul administrării în doze de până la 600 mg/kg și zi, doză de aproximativ trei ori mai mare față de doza zilnică maximă recomandată la om, calculată pe baza comparațiilor efectuate din perspectiva ariei suprafeței corporale. Metformin nu a influențat negativ rezultatele dezvoltării staturo-ponderale în cazul administrării la șobolani și iepuri în doze de până la 600 mg/kg și zi. Aceasta reprezintă o expunere de aproximativ 2 până la de 6 ori mai mare față de expunerea la doza maximă recomandată la om, de 2 000 mg, calculată pe baza comparațiilor efectuate din perspectiva ariei suprafeței corporale pentru șobolani și respectiv iepuri. Determinarea concentrațiilor fetale a demonstrat că metformin traversează parțial bariera feto-placentară.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Povidonă K29-32(E1201)  
Celuloză microcristalină (E460)  
Crospovidonă (E1202)  
Laurilsulfat de sodiu (E487)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Filmul comprimatului

#### Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate și Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate

Hipromeloză (E464)  
Hidroxipropilceluloză (E463)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)  
Ceară Carnauba (E903)

#### Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate și Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Hipromeloză (E464)  
Hidroxipropilceluloză (E463)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Ceară Carnauba (E903)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din Al-PVC-PA/Al.

Cutii cu 14, 28, 56, 60, 168, 180 și 196 comprimate filmate în blistere neperforate.

Cutii cu 30x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

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

### Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 martie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 noiembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-pirolglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
196 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ - SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

49 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**



**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1265/029

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTRIOARĂ PENTRU SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
196 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ - SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

49 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1265/030

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-pirolglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
196 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ - SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

49 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1265/031

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
196 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ - SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

49 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1265/032

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate**  
**Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate**  
**Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate**  
**Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate**  
ertugliflozin/clorhidrat de metformin

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Segluromet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Segluromet
3. Cum să luați Segluromet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Segluromet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este Segluromet și pentru ce se utilizează

#### Ce este Segluromet

Segluromet conține două substanțe active, ertugliflozin și metformin. Fiecare aparține unui grup de medicamente denumite „antidiabetice orale”. Acestea sunt medicamente luate pe cale orală pentru a trata diabetul zaharat.

- Ertugliflozin face parte dintr-o clasă de medicamente denumită inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu și glucoză (SGLT2).
- Metformin aparține unei clase de medicamente denumită biguanide.

#### Pentru ce se utilizează Segluromet

- Segluromet este un medicament care scade valorile glicemiei la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu diabet zaharat de tip 2.
- De asemenea, poate ajuta la prevenirea insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.
- Segluromet poate fi utilizat în loc de a lua atât ertugliflozin cât și metformin sub formă de comprimate separate.
- Segluromet poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente care scad glicemia.
- Trebuie să continuați să urmați regimul alimentar și programul de exerciții fizice pe parcursul tratamentului cu Segluromet.

#### Cum acționează Segluromet

- Ertugliflozin acționează prin blocarea proteinei SGLT2 la nivelul rinichilor dumneavoastră. Aceasta determină eliminarea glucozei în urină.
- Metformin acționează prin scăderea producerii de zahăr (glucoză) în ficat.

## Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o boală în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină sau insulina pe care organismul dumneavoastră o produce nu acționează la fel de bine pe cât ar trebui. Acest lucru duce la o valoare crescută a zahărului în sângele dumneavoastră. Când se întâmplă acest lucru, acesta poate duce la apariția unor probleme medicale grave, cum sunt boala de inimă, boala de rinichi, pierdere a vederii și circulație a sângelui deficitară.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Segluromet

### Nu luați Segluromet

- dacă sunteți alergic la ertugliflozin sau metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă sever.
- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi mai jos „Risc de acidoză lactică”) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care se acumulează în sânge substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă aveți o infecție severă sau sunteți deshidratat
- dacă ați avut recent un infarct miocardic sau aveți probleme severe ale circulației sângelui, precum „șoc” sau dificultăți la respirație
- dacă aveți probleme ale ficatului
- dacă consumați cantități mari de alcool etilic, fie în fiecare zi, fie numai din când în când (vă rugăm să consultați pct. „Segluromet împreună cu alcool”).

Nu luați Segluromet dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Segluromet.

### Atenționări și precauții

#### Risc de acidoză lactică

Segluromet poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (cum este boala de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Segluromet pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare** (pierdere semnificativă de lichide din corp), cum sunt vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Segluromet și adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică**, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți la respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii
- acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte și pe parcursul tratamentului cu Segluromet dacă dumneavoastră:

- aveți probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru a verifica cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră.
- aveți sau ați avut infecții ale tractului urinar.
- aveți sau ați avut infecții fungice la nivelul vaginului sau penisului.
- aveți diabet zaharat de tip 1. Segluromet nu trebuie utilizat pentru a trata această afecțiune deoarece poate crește riscul de cetoacidoză diabetică la acești pacienți.
- luați alte medicamente pentru diabet; este mai probabil să apară hipoglicemia dacă luați anumite medicamente.
- prezentați risc de deshidratare (de exemplu dacă luați medicamente care măresc producerea de urină [diuretice] sau care scad tensiunea arterială sau dacă aveți peste 65 ani). Întrebați despre modalitățile de a preveni deshidratarea.
- prezentați pierdere rapidă în greutate, greață sau vărsături, dureri de stomac, sete excesivă, respirații rapide și intense, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuite, un miros dulce al respirației, gust dulceag sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital. Este posibil ca aceste simptome să fie semne de „cetoacidoză diabetică” – o problemă pe care o dobândiți o dată cu diabetul zaharat, care apare ca urmare a valorilor crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge, observate la teste. Este posibil ca riscul de apariție a cetoacidozei diabetice să fie crescut în condițiile unui repaus alimentar (post) prelungit, al consumului excesiv de alcool, al deshidratării, al scăderilor bruște ale dozei de insulină sau unei nevoi ridicate de insulină ca urmare a unei intervenții chirurgicale majore sau unei boli grave.

Este important să vă verificați periodic picioarele și să respectați cu strictețe orice alt sfat privind îngrijirea picioarelor oferit de profesionistul din domeniul sănătății.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune viața în pericol, denumită fasciită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Atunci când acest medicament este utilizat în asociere cu insulină sau medicamente care cresc eliberarea de insulină din pancreas, este posibil să se producă scăderea glicemiei (hipoglicemie). Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de insulină sau a altui medicament pe care vi-l administrați.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Segluromet în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Segluromet.

În timpul tratamentului cu Segluromet, medicul dumneavoastră vă va verifica funcția renală cel puțin o dată pe an sau mai frecvent dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

### **Glucoza din urină**

Ca urmare a mecanismului de acțiune a Segluromet, rezultatul testului de urină pentru zahăr (glucoză) va fi pozitiv pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

### **Copii și adolescenți**

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să ia acest medicament. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Segluromet împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Segluromet. În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente care cresc producerea de urină (diuretice).
- dacă luați alte medicamente care determină scăderea glicemiei, cum sunt insulina sau medicamentele care cresc eliberarea insulinei din pancreas.
- dacă luați medicamente utilizate pentru a trata durerea și inflamația (AINS și inhibitori COX-2, cum sunt ibuprofen și celecoxib).
- dacă luați anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II).
- dacă luați corticosteroizi (utilizați pentru a trata o varietate de afecțiuni, cum ar fi inflamația severă a pielii sau astmul bronșic).
- dacă luați agoniști beta-2, cum ar fi salbutamol sau terbutalină (utilizate pentru tratarea astmului bronșic).
- dacă luați medicamente care vă pot modifica cantitatea de metformin din sânge, mai ales dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă (verapamil, rifampicină, cimetidină, dolutegravir, ranolazină, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib sau olaparib).

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă trebuie să vi se administreze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu, în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Segluromet înainte de injecție sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Segluromet.

### **Segluromet împreună cu alcool**

Evitați consumul de alcool etilic în exces în timp ce luați Segluromet, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Segluromet poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Dacă sunteți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă menține glicemia sub control pe parcursul sarcinii. Nu trebuie să utilizați Segluromet dacă sunteți gravidă.

Nu se cunoaște dacă Segluromet trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul dacă luați acest medicament. Nu trebuie să utilizați Segluromet dacă alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este posibil ca administrarea acestui medicament în asociere cu insulină sau medicamente care cresc eliberarea de insulină din pancreas să determine scăderea prea mare a valorilor glicemiei (hipoglicemie), care poate duce la apariția unor simptome cum sunt tremuratul, transpirațiile și modificarea vederii și vă pot influența capacitatea de a conduce

vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă vă simțiți amețit în timp ce luați Segluromet.

### **Segluromet conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Segluromet**

Luați întotdeauna acest medicament așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât de mult să luați**

- Doza recomandată de Segluromet este de un comprimat de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să măriți doza la 15 mg.
- Doza de Segluromet pe care o luați va depinde de starea dumneavoastră și de cantitățile de ertugliflozin și metformin necesare pentru a ține sub control glicemia.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită. Nu modificați doza decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să procedați astfel.

### **Administrarea acestui medicament**

- Înghițiți comprimatul întreg; dacă aveți dificultăți la înghițire, comprimatul poate fi rupt sau zdrobit.
- Luați un comprimat de două ori pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi; acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să-l luați.
- Este cel mai bine să luați comprimatul împreună cu alimente. Acest lucru va scădea riscul unei tulburări gastrice.
- Trebuie să continuați să urmați regimul alimentar și programul de exerciții fizice pe parcursul tratamentului cu Segluromet.

### **Dacă luați mai mult Segluromet decât trebuie**

Dacă luați prea mult Segluromet, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist.

### **Dacă uitați să luați Segluromet**

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați un comprimat depinde de intervalul până la administrarea dozei următoare.

- Dacă mai sunt 12 ore sau mai mult până la administrarea dozei următoare, luați o doză de Segluromet imediat ce vă aduceți aminte. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă mai sunt mai puțin de 12 ore până la administrarea dozei următoare, săriți peste doza omisă. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă (două doze în același timp în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Segluromet**

Nu opriți administrarea acestui medicament fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea medicamentului, este posibil să vă crească glicemia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

**Acidoza lactică (foarte rară, poate afecta până la 1 din 10 000 persoane)**

Segluromet poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să încetați să luați Segluromet și să vă adresați imediat unui medic sau să mergeți la cel mai apropiat spital, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

**Cetoacidoza diabetică (rară, poate apărea la mai puțin de 1 din 1 000 persoane)**

Acestea sunt semne de cetoacidoză diabetică (vezi și pct. „Atenționări și precauții”):

- valori crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge
- scădere rapidă în greutate
- greață sau vărsături
- durere de stomac
- sete excesivă
- respirații rapide și intense
- stare de confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuite
- miros dulce al respirației, gust dulceag sau metalic în gură sau miros diferit al urinei sau transpirației

Cetoacidoza poate apărea indiferent de valoarea glicemiei. Medicul dumneavoastră este în măsură să dispună întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Segluromet.

**Fasceită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier (cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

O infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus (vezi pct. „Atenționări și precauții” pentru simptome).

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital cât mai repede posibil.

**Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă observați următoarele reacții adverse:**

**Infecție a căilor urinare (foarte frecventă, poate apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)**

Semnele infecției de căi urinare sunt:

- senzație de arsură la urinare
- urină cu aspect tulbure
- durere în pelvis sau la mijlocul spatelui (atunci când rinichii sunt afectați de infecție)

Deși apar mai puțin frecvent, dacă aveți febră sau vedeți sânge în urină, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

**Deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de apă din organism; frecventă, poate apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)**

Simptomele de deshidratare includ:

- gură uscată
- stare de amețală, senzație de leșin sau slăbiciune, în special când stați în picioare
- leșin

Aveți o tendință mai mare de a vă deshidrata dacă:

- aveți probleme cu rinichii
- luați medicamente care cresc producerea de urină (diuretice) sau care scad tensiunea arterială
- aveți 65 ani sau mai mult



### **Valori scăzute ale glicemiei (hipoglicemie; frecventă)**

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați glicemia scăzută și ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre simptomele sau semnele de mai jos. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de insulină sau a altui medicament pentru diabet.

Semnele și simptomele de hipoglicemie pot include:

- durere de cap
- somnolență
- iritabilitate
- senzație de foame
- amețeli
- stare de confuzie
- transpirații
- stare de nervozitate
- stare de slăbiciune
- bătăi rapide ale inimii

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

### **Alte reacții adverse includ:**

#### **Foarte frecvente**

- infecție fungică la nivelul vaginului (candidoză)
- greață
- vărsături
- diaree
- dureri de stomac
- pierdere a poftei de mâncare

#### **Frecvente**

- infecții fungice la nivelul penisului
- modificări ale urinării, inclusiv nevoia urgentă de a urina mai des, în cantități mai mari sau în cursul nopții
- senzație de sete
- mâncărime la nivelul vaginului
- modificare a gustului
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității de uree din sânge
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității de colesterol total și colesterol „rău” (denumit colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL) – un tip de grăsime prezentă în sânge)
- este posibil ca testele de sânge să arate modificări ale cantității unui pigment din celulele roșii din sânge (denumit hemoglobină)
- valori scăzute sau mici de vitamina B<sub>12</sub> în sânge (simptomele pot include oboseală extremă (extenuare), durere și înroșire a limbii (glosită), înțepături și furnicături (parestezie) sau piele palidă sau galbenă). Medicul dumneavoastră vă poate programa să efectuați unele teste pentru a afla cauza simptomelor dumneavoastră, deoarece unele dintre acestea pot fi cauzate și de diabet zaharat sau pot fi din cauza altor probleme de sănătate diferite.

#### **Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane)**

- este posibil ca testele de sânge să arate modificări legate de funcția rinichilor (cum este „creatinina”)

#### **Foarte rare**

- tulburări ale funcției ficatului
- hepatită (o problemă a ficatului)

- urticarie
- înroșire a pielii
- mâncărime

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Segluromet**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de desigilare (deschidere).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Segluromet**

- Substanțele active sunt ertugliflozin și metformin.
  - Fiecare comprimat filmat Segluromet 2,5 mg/850 mg conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.
  - Fiecare comprimat filmat Segluromet 2,5 mg/1 000 mg conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.
  - Fiecare comprimat filmat Segluromet 7,5 mg/850 mg conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.
  - Fiecare comprimat filmat Segluromet 7,5 mg/1 000 mg conține ertugliflozin acid l-piroglutamic, echivalent cu ertugliflozin 7,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: povidonă (K29-32) (E1201), celuloză microcristalină (E460), crospovidonă (E1202), laurilsulfat de sodiu (E487), stearat de magneziu (E470b).
  - Filmul comprimatului: Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate și Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate: hipromeloză (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172), ceară Carnauba (E903).  
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate și Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate: hipromeloză (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), ceară Carnauba (E903).

### **Cum arată Segluromet și conținutul ambalajului**

- Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare bej, cu dimensiuni de 18 x 10 mm și formă ovală, marcate cu „2,5/850” pe o față și netede pe cealaltă față.

- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare roz, cu dimensiuni de 19,1 x 10,6 mm și formă ovală, marcate cu „2,5/1000” pe o față și netede pe cealaltă față.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare maro închis, cu dimensiuni de 18 x 10 mm și formă ovală, marcate cu „7,5/850” pe o față și netede pe cealaltă față.
- Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare roșie, cu dimensiuni de 19,1 x 10,6 mm și formă ovală, marcate cu „7,5/1000” pe o față și netede pe cealaltă față.

Segluromet este disponibil în blistere din Al-PVC-PA/Al. Ambalajele conțin 14, 28, 56, 60, 168, 180 și 196 comprimate filmate în blistere neperforate și 30x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel: + 370 5 2780247  
 msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67 364224  
msd\_lv@merck.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 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.