

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Béžové, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 18 x 10 mm, s vyrazeným označením "2.5/850" na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Ružové, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 19,1 x 10,6 mm, s vyrazeným označením "2.5/1000" na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Tmavohnedé, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 18 x 10 mm, s vyrazeným označením "7.5/850" na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Červené, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 19,1 x 10,6 mm, s vyrazeným označením "7.5/1000" na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Segluromet je indikovaný na liečbu dospelých s diabetes mellitus 2. typu ako prídavná liečba k diéte a cvičeniu:

- pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu,
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, pacientom nedostatočne kontrolovaným metformínom a týmito liekmi,
- pacientom už liečeným kombináciou ertugliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

Výsledky štúdií týkajúce sa kombinácií liečob, účinkov na kontrolu glykémie, kardiovaskulárnych udalostí a skúmaných populácií, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [glomerular filtration rate, GFR] ≥ 90 ml/min)

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Dávka má byť individualizovaná na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti s použitím odporúčanej dennej dávky 5 mg alebo 15 mg ertugliflozínu, pričom sa neprekročí maximálna odporúčaná denná dávka metformínu.

U pacientov s depléciou objemu sa pred začiatkom liečby Seglurometom odporúča úprava tohto stavu (pozri časť 4.4).

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom (samotným alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu)

Odporúčaná počiatočná dávka Seglurometu má zabezpečiť 2,5 mg ertugliflozínu dvakrát denne (dennú dávku 5 mg) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorá sa už užíva. Ak je potrebná ďalšia kontrola glykémie, môže sa dávka u pacientov, ktorí tolerujú celkovú dennú dávku 5 mg ertugliflozínu zvýšiť na celkovú dennú dávku 15 mg ertugliflozínu.

Pacienti, ktorí prechádzajú zo samostatne užívaných tabliet ertugliflozínu a metformínu

U pacientov, ktorí prechádzajú zo samostatne užívaných tabliet ertugliflozínu (5 mg alebo 15 mg celkovej dennej dávky) a metformínu, sa má Segluromet nasadiť v dávke ertugliflozínu a metformínu, ktorú už pacienti užívajú alebo v najbližšej terapeuticky vhodnej dávke metformínu.

Ak sa Segluromet používa v kombinácii s inzulínom alebo liečivami stimulujúcimi sekréciu inzulínu, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu alebo liečiv stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko vzniku hypoglykémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky ju pacient musí užiť hneď ako si spomenie. Pacienti nesmú užiť dve dávky Seglurometu v rovnakom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pred začiatkom liečby liekmi obsahujúcimi metformín a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek kontrolovať častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov (pozri časť 4.4).

Začatie liečby týmto liekom sa neodporúča u pacientov s hodnotou GFR nižšou ako 45 ml/min (pozri časť 4.4).

Pretože účinnosť ertugliflozínu na znižovanie glykémie je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, v prípade, ak je potrebná ďalšia kontrola glykémie, sa má zvážiť pridanie ďalších antihyperglykemických liekov (pozri časť 4.4.).

Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne rozdeliť na 2-3 denné dávky. Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4) sa majú zvážiť pred začiatkom liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min.

Ak nie je dostupná primeraná sila Segluometu, majú sa namiesto kombinácie fixnej dávky používať jednotlivé monozložky.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformín</u>	<u>Ertugliflozín</u>
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Maximálna denná dávka je 15 mg. Začnite s 5 mg. Titrujte až na 15 mg na základe potreby kontroly glykémie.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 15 mg. Začnite s 5 mg. Titrujte až na 15 mg na základe potreby kontroly glykémie.
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Začatie liečby sa neodporúča.
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	Neodporúča sa.

Porucha funkcie pečene

Segluomet je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientov je viac pravdepodobné, že majú zníženú funkciu obličiek. Vzhľadom na to, že sa abnormality funkcie obličiek môžu vyskytnúť po začatí liečby ertugliflozínom a o metformíne je známe, že sa vylučuje obličkami, Segluomet sa má u starších pacientov používať s opatrnosťou. Pravidelné monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze spojenej s metformínom, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4). Treba vziať do úvahy funkciu obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Segluometu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Segluomet sa má užívať perorálne dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce reakcie spojené s metformínom. V prípade ťažkostí s prehĺtaním je možné tabletu prelomiť alebo podrviť, pretože ide o formu s okamžitým uvoľňovaním dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza [DKA]);
- diabetická prekóma;
- závažné zlyhávanie obličiek (GFR menej ako 30 ml/min), terminálne štádium ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD) alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.4);
- akútny stav, ktorý môže zmeniť funkciu obličiek, ako je:
 - dehydratácia,
 - závažná infekcia,
 - šok;
- akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako je:
 - zlyhanie srdca alebo dýchania,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok;
- porucha funkcie pečene;
- akútna otrava alkoholom, alkoholizmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Segluomet sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu. Môže to u týchto pacientov zvýšiť riziko diabetickej ketoacidózy (DKA).

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení, či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažné vracanie, hnačka, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidové protizápalové lieky [non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs]) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory pre laktátovú acidózu sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné užívanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo opatrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickou dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžitú lekársku pomoc. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená

hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Podávanie jódovaných kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné prerušiť podávanie lieku Segluomet a v podávaní sa nesmie pokračovať skôr, ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú (pozri časti 4.2 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Účinnosť ertugliflozínu na kontrolu glykémie závisí od funkcie obličiek a glykemická účinnosť je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Liečba Segluometom sa nemá začínať u pacientov s hodnotou GFR nižšou ako 45 ml/min. Segluomet sa má vysadiť ak GFR pretrváva na hodnote nižšej ako 45 ml/min.

GFR sa má posúdiť pred začiatkom liečby Segluometom, a potom pravidelne počas liečby (pozri časť 4.2). Častejšie sledovanie funkcie obličiek sa odporúča u pacientov s hodnotou GFR nižšou ako 60 ml/min. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s hodnotou GFR < 30 ml/min a má sa dočasne vysadiť pri výskyte stavov, ktoré menia funkciu obličiek (pozri časť 4.3).

Chirurgický zákrok

Segluomet sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a po potvrdení, že je stabilná.

Hypotenzia/deplécia objemu

Ertugliflozín spôsobuje osmotickú diurézu, ktorá môže viesť k zníženiu intravaskulárneho objemu. Z tohto dôvodu sa po začatí liečby Segluometom môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m² alebo klírens kreatinínu (creatinine clearance, CrCl) nižší ako 60 ml/min), u starších pacientov (≥ 65 rokov), u pacientov užívajúcich diuretiká alebo u pacientov podstupujúcich liečbu hypertenzie s hypotenziou v anamnéze. Pred začatím liečby Segluometom sa má vyhodnotiť stav objemu a v prípade indikácie sa má upraviť. Po začatí liečby je potrebné sledovať prejavy a príznaky.

Na základe svojho mechanizmu účinku, ertugliflozín indukuje osmotickú diurézu, zvyšuje hladinu kreatinínu v sére a znižuje eGFR. Zvýšenia hladiny kreatinínu v sére a poklesy eGFR boli väčšie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

V prípade stavov, ktoré môžu viesť k strate tekutín (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa u pacientov liečených ertugliflozínom odporúča dôkladné sledovanie stavu objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, merania krvného tlaku, laboratórne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. Má sa zvažovať dočasné prerušenie liečby dovtedy, kým nedôjde k úprave straty tekutín.

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi sodík-glukózového kotransportéra 2 (sodium glucose co-transporter-2, SGLT2) vrátane ertugliflozínu, boli v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (diabetic ketoacidosis, DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, s len mierne

zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, do 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach ertugliflozínu.

Riziko výskytu DKA sa musí zväžiť v prípade nešpecifických príznakov, ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacientov treba okamžite vyšetriť na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba Seglurometom okamžite ukončiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba Seglurometom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby Seglurometom sa majú zväžiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré ho môžu predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou betabuniek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacientov so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 v anamnéze sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť Seglurometu u pacientov s diabetom 1. typu sa nestanovili a Segluromet sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom 1. typu liečených inhibítormi SGLT2.

Amputácie dolnej končatiny

V dlhodobej štúdii kardiovaskulárnych výsledkov VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), štúdii u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením, boli hlásené netraumatické amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu) s výskytom 2 % (0,57 osôb s udalosťou na 100 pacientorokov) v skupine s ertugliflozínom 5 mg, 2,1 % (0,60 osôb s udalosťou na 100 pacientorokov) v skupine s ertugliflozínom 15 mg a 1,6 % (0,47 osôb s udalosťou na 100 pacientorokov) v skupine s placebom. Miery výskytu amputácií dolnej končatiny boli 0,75 a 0,96 oproti 0,74 udalostí na 100 pacientorokov pre ertugliflozín 5 mg a ertugliflozín 15 mg oproti placebo, v uvedenom poradí. V dlhodobých klinických štúdiách diabetes mellitus 2. typu s inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu). Nie je známe, či ide o skupinový účinok. Je dôležité poučiť pacientov s diabetom o rutínnej preventívnej starostlivosti o chodidlá.

Hypoglykémia pri súbežnom používaní inzulínu a liečiv stimulujúcich sekréciu inzulínu

Ertugliflozín môže zvýšiť riziko hypoglykémie, keď sa používa v kombinácii s inzulínom a/alebo liečivom stimulujúcim sekréciu inzulínu, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (pozri časť 4.8). Preto na minimalizáciu rizika vzniku hypoglykémie môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu alebo liečiva stimulujúceho sekréciu inzulínu, ak sa používajú v kombinácii so Seglurometom (pozri časti 4.2 a 4.5).

Mykotické infekcie pohlavných orgánov

Ertugliflozín zvyšuje riziko mykotických infekcií pohlavných orgánov. V skúšaníach s inhibítormi SGLT2 sa mykotické infekcie pohlavných orgánov objavili s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s mykotickými infekciami pohlavných orgánov v anamnéze a u mužov bez obriezky (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať a vhodne liečiť.

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy v moči môže byť spojené so zvýšeným rizikom infekcií močových ciest (pozri časť 4.8). Počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby ertugliflozínom.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Seglurometu prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Starší pacienti

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a poruchy funkcie obličiek. U pacientov vo veku 65 rokov a starších, liečených ertugliflozínom, bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu v porovnaní s mladšími pacientmi. Riziko vzniku laktátovej acidózy súvisiacej s metformínom sa zvyšuje s vekom pacienta, pretože starší pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť porúch pečene, obličiek alebo srdca než mladší pacienti. V dlhodobej štúdií kardiovaskulárnych výsledkov VERTIS CV boli bezpečnosť a účinnosť podobné u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (pozri časti 4.2 a 4.8). U starších pacientov kontrolujte funkciu obličiek častejšie.

Zlyhávanie srdca

Nie je žiadna skúsenosť z klinických štúdií s ertugliflozínom u triedy IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA).

Laboratórne vyšetrenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku ertugliflozínu, bude výsledok vyšetrenia glukózy v moči u pacientov užívajúcich Segluromet pozitívny. Na sledovanie kontroly glykémie sa majú použiť náhradné metódy.

Interferencia s testom na 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Sledovanie kontroly glykémie pomocou testu na 1,5-AG sa neodporúča, pretože stanovenia 1,5-AG na hodnotenie kontroly glykémie u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2 nie sú spoľahlivé. Na sledovanie kontroly glykémie sa majú použiť náhradné metódy.

Nedostatok vitamínu B₁₂

Metformín môže znížiť sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dĺžkou trvania liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, o ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B₁₂. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B₁₂ (ako sú anémia alebo neuropatia) sa majú sledovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. U pacientov s rizikovými faktormi nedostatku vitamínu B₁₂ môže byť potrebné pravidelné sledovanie vitamínu B₁₂. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná a má sa poskytnúť vhodná korektívna liečba nedostatku vitamínu B₁₂ v súlade s aktuálnymi klinickými usmerneniami.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické liekové interakčné štúdie so Seglurometom sa neuskutočnili; takéto štúdie však boli vykonané s ertugliflozínom a metformínom, jednotlivými liečivami Seglurometu.

Ertugliflozín

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Ertugliflozín môže zvyšovať diuretický účinok diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu

Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu, ako sú deriváty sulfonylurey, spôsobujú hypoglykémiu. Ertugliflozín môže zvýšiť riziko vzniku hypoglykémie, ak sa používa v kombinácii s inzulínom a/alebo liečivom stimulujúcim sekréciu inzulínu. Preto na zníženie rizika hypoglykémie môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu alebo liečiva stimulujúceho sekréciu inzulínu, ak sa používajú v kombinácii so Seglurometom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku ertugliflozínu

Primárnym mechanizmom odbúravania ertugliflozínu je metabolizmus sprostredkovaný UGT1A9 a UGT2B7.

Interakčné štúdie vykonané u zdravých osôb, s použitím režimu s jednorazovou dávkou naznačujú, že sitagliptín, metformín, glimepirid ani simvastatín nespôsobujú zmenu farmakokinetiky ertugliflozínu.

Podávanie viacnásobných dávok rifampicínu (induktor uridín 5'-difosfo-glukuronyltransferázy [uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGT] a cytochrómu P450 [CYP]) znižuje plochu pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) ertugliflozínu o 39 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) ertugliflozínu o 15 %. Tento pokles expozície sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča žiadna úprava dávky. Klinicky významný účinok s ostatnými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Vplyv inhibítorov UGT na farmakokinetiku ertugliflozínu sa klinicky neskúmal, ale potenciálne zvýšenie expozície ertugliflozínu v dôsledku inhibície UGT sa nepovažuje za klinicky významné.

Účinky ertugliflozínu na farmakokinetiku iných liekov

Interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že ertugliflozín nemal žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku sitagliptínu, metformínu a glimepiridu.

Súbežné podávanie simvastatínu s ertugliflozínom viedlo k 24 % zvýšeniu AUC a 19 % zvýšeniu C_{max} simvastatínu a k 30 % zvýšeniu AUC a 16 % zvýšeniu C_{max} kyseliny simvastatínovej. Mechanizmus malých zvýšení simvastatínu a kyseliny simvastatínovej nie je známy a neprebíha prostredníctvom inhibície polypeptidu transportujúceho organické anióny (organic anion transporting polypeptides, OATP) ertugliflozínom. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.

Metformín

Súbežné používanie sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy, najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

Jódované kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa musí liek Segluromet vysadiť a v podávaní sa nesmie pokračovať skôr, kým neuplynie minimálne 48 hodín, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAIDs vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, najmä kľúčkových (loop) diuretik. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Transportéry organických kationov (OCT)

Metformín je substrátom oboch transportérov OCT1 a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s

- inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu,
- induktormi OCT1 (ako je rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu,
- inhibítormi OCT2 (ako sú cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálnu elimináciu metformínu a tým viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie metformínu,
- inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako sú krizotinib, olaparib) môže zmeniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Preto sa najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek odporúča opatrnosť, keď sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože sa môže zvýšiť plazmatická koncentrácia metformínu. Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, pretože inhibítory/induktory OCT môžu zmeniť účinnosť metformínu.

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2 agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a má sa u neho častejšie sledovať glukóza v krvi, najmä na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Segluometu u gravidných žien.

Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že použitie metformínu u gravidných žien nie je spojené so zvýšeným rizikom kongenitálnych malformácií. Štúdie s metformínom na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky pokiaľ ide o graviditu, embryonálny alebo fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití ertugliflozínu u gravidných žien. Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách, ertugliflozín môže ovplyvniť vývin a dozrievanie obličiek (pozri časť 5.3). Preto sa Segluomet nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa prítomnosti ertugliflozínu v ľudskom mlieku, účinkov na dojčené dieťa alebo účinkov na tvorbu mlieka. Metformín je prítomný v ľudskom materskom mlieku. Ertugliflozín a metformín sú prítomné v mlieku dojčiacich potkanov. Ertugliflozín spôsobil účinky u mláďat dojčiacich potkanov.

Farmakologicky sprostredkované účinky sa pozorovali u mláďat potkanov liečených ertugliflozínom (pozri časť 5.3). Keďže k dozrievaniu obličiek u ľudí dochádza *in utero* a počas prvých 2 rokov života, kedy môže dôjsť k expozícii počas dojčenia, riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Segluomet sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok Segluometu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky ertugliflozínu alebo metformínu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Segluomet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie, ak sa Segluomet používa v kombinácii s inzulínom alebo liečivami stimulujúcimi sekréciu inzulínu a na zvýšené riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu, ako je posturálny závrat (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ertugliflozín a metformín

Bezpečnosť súbežne podávaného ertugliflozínu a metformínu sa hodnotila u 1 083 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, liečených počas 26 týždňov v združenom súbore dvoch placebom kontrolovaných skúšaní: ako prídavná liečba ertugliflozínom ku liečbe metformínom a ako prídavná liečba ertugliflozínom ku liečbe sitagliptínom a metformínom (pozri časť 5.1). Výskyt a typ nežiaducich reakcií v týchto dvoch klinických skúšaní sa podobal nežiaducim reakciám pozorovaným pri ertugliflozíne a metformíne vo forme individuálnych monoterapií ako sú popísané nižšie v tabuľke 1.

Ertugliflozín

Bezpečnosť a tolerovateľnosť ertugliflozínu boli hodnotené v 7 placebom alebo aktívnym komparátorom kontrolovaných štúdiách s celkovým počtom 3 409 pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených ertugliflozínom 5 mg alebo 15 mg. Okrem toho boli vo VERTIS CV hodnotené bezpečnosť a tolerovateľnosť ertugliflozínu u pacientov s diabetom 2. typu a stanoveným

aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (pozri časť 5.1) s celkovým počtom 5 493 pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg alebo 15 mg a s priemernou dĺžkou trvania expozície 2,9 rokov.

Združený súbor placebom kontrolovaných skúšaní

Primárne hodnotenie bezpečnosti bolo vykonané v združenom súbore troch 26-týždňových placebom kontrolovaných skúšaní. Ertugliflozín sa používal vo forme monoterapie v jednom skúšaní a ako prídavná liečba v dvoch skúšaní (pozri časť 5.1). Tieto údaje odrážajú expozíciu ertugliflozínu u 1 029 pacientov s priemernou dĺžkou trvania expozície približne 25 týždňov. Pacienti dostávali ertugliflozín 5 mg (N = 519), ertugliflozín 15 mg (N = 510) alebo placebo (N = 515) jedenkrát denne.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v rámci klinického programu boli infekcie močových ciest, vulvovaginálna mykotická infekcia a iné mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov. Zriedkavo sa objavila závažná DKA (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (system organ class, SOC), v rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie z placebom a aktívnym komparátorom kontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcie močových ciest ^{†,1} vulvovaginálna mykotická infekcia a iné mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov ^{*,†,1}
Časté	kandidová balanitída a iné mykotické infekcie mužských pohlavných orgánov ^{*,†,1}
Neznáme	nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)*
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	hypoglykémia ^{*,†,1} , pokles/nedostatok vitamínu B ₁₂ ^{*,2}
Zriedkavé	DKA ^{*,†,1}
Veľmi zriedkavé	laktátová acidóza ^{*,2}
Poruchy nervového systému	
Časté	porucha chuti ²
Poruchy ciev	
Časté	deplécia objemu ^{*,†,1}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	gastrointestinálne symptómy ^{§,2}
Poruchy pečene a žľových ciest	
Veľmi zriedkavé	hepatitída ² , abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene ²
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedkavé	erytém ² , pruritus ² , utrikária ²
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	zvýšené vylučovanie moču ^{¶,1}
Menej časté	dyzúria ¹ , zvýšená hladina kreatinínu v krvi/znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie ^{†,1}
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté	vulvovaginálny pruritus ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	smäd ^{#,1}
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zmenená hladina tukov v sére ^{¶,1} , zvýšená hladina hemoglobínu ^{§,1} , zvýšená hladina BUN ^{¶,1}

¹ Nežiaduce reakcie pri ertugliflozíne.

² Nežiaduce reakcie pri metformíne.

* Pozri časť 4.4.

† Ďalšie informácie pozri v podčastiach nižšie.

§ Gastrointestinálne symptómy ako je nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov sa spontánne vyriešia.

[¶] Zahŕňa: polakizúriu, nutkanie na močenie, polyúriu, zvýšené vylučovanie moču a noktúriu.

[#] Zahŕňa: smäd a polydipsiu.

^p Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote boli pre cholesterol lipoproteínov s nízkou hustotou (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 5,8 % pri ertugliflozíne 5 mg a 8,4 % pri ertugliflozíne 15 mg oproti 3,2 % pri placebe; pre celkový cholesterol 2,8 % pri ertugliflozíne 5 mg a 5,7 % pri ertugliflozíne 15 mg oproti 1,1 % pri placebe, avšak pre cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 6,2 % pri ertugliflozíne 5 mg a 7,6 % pri ertugliflozíne 15 mg oproti 1,9 % pri placebe. Medián percentuálnych zmien oproti východiskovej hodnote bol pre triglyceridy -3,9 % pri ertugliflozíne 5 mg a -1,7 % pri ertugliflozíne 15 mg oproti 4,5 % pri placebe.

^b Podiel osôb s minimálne 1 zvýšením hemoglobínu > 2,0 g/dl bol vyšší v skupinách s ertugliflozínom 5 mg a 15 mg (4,7 % a 4,1 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou s placebom (0,6 %).

^a Podiel osôb, ktoré mali akýkoľvek výskyt zvýšenia hodnôt močovínového dusíka v krvi (blood urea nitrogen, BUN) \geq 50 % a hodnota > HHN bola číselne vyššia v skupine s ertugliflozínom 5 mg a vyššia v skupine s ertugliflozínom 15 mg (7,9 % a 9,8 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou s placebom (5,1 %).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ertugliflozín

Deplécia objemu

Ertugliflozín spôsobuje osmotickú diurézu, ktorá môže viesť k zníženiu intravaskulárneho objemu a nežiaducim reakciám súvisiacim s depléciou objemu. V združenom súbore placebom kontrolovaných štúdií bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s depléciou objemu (dehydratácia, posturálny závrat, presynkopa, synkopa, hypotenzia a ortostatická hypotenzia) nízky (< 2 %) a v rámci skupín s ertugliflozínom a placebom nebol výrazne odlišný. V analýzach podskupín v širšom združenom súbore štúdií fázy 3, bol u osôb s hodnotou eGFR <60 ml/min/1,73 m², osôb vo veku \geq 65 rokov a osôb užívajúcich diuretiká výskyt deplécie objemu vyšší v skupinách s ertugliflozínom v porovnaní so skupinou s komparátorom (pozri časti 4.2 a 4.4). U osôb s hodnotou eGFR <60 ml/min/1,73 m² bol výskyt 5,1 % pri ertugliflozíne 5 mg, 2,6 % pri ertugliflozíne 15 mg a 0,5 % v skupine s komparátorom a u osôb s hodnotou eGFR 45 až <60 ml/min/1,73 m² bol výskyt 6,4 % pri ertugliflozíne 5 mg, 3,7 % pri ertugliflozíne 15 mg a 0 % v skupine s komparátorom.

Hypoglykémia

V združenom súbore placebom kontrolovaných štúdií bol výskyt zdokumentovanej hypoglykémie zvýšený pri ertugliflozíne 5 mg a 15 mg (5 % a 4,5 %) v porovnaní s placebom (2,9 %). V tejto populácii bol výskyt závažnej hypoglykémie 0,4 % v každej skupine. Keď sa ertugliflozín používal vo forme monoterapie, výskyt hypoglykemických udalostí v oboch skupinách s ertugliflozínom bol 2,6 % a v skupine s placebom 0,7 %. Keď sa používal ako prídavná liečba k metformínu, výskyt hypoglykemických udalostí v skupine s ertugliflozínom 5 mg bol 7,2 %, v skupine s ertugliflozínom 15 mg 7,8 % a v skupine s placebom 4,3 %.

Ak sa ertugliflozín pridal k metformínu a porovnal so sulfonylureou, výskyt hypoglykémie bol vyšší pri sulfonylurei (27 %) v porovnaní s ertugliflozínom (5,6 % pri ertugliflozíne 5 mg a 8,2 % pri ertugliflozíne 15 mg).

Keď sa v podštúdiách VERTIS CV pridal ertugliflozín k inzulínu s metformínom alebo bez neho, výskyty zdokumentovanej hypoglykémie boli 39,4 %, 38,9 % a 37,5 % pre ertugliflozín 5 mg, ertugliflozín 15 mg a placebo, v uvedenom poradí. Keď sa ertugliflozín pridal k sulfonylurei, výskyty hypoglykémie boli 7,3 %, 9,3 % a 4,2 % pre ertugliflozín 5 mg, ertugliflozín 15 mg a placebo, v uvedenom poradí. Keď sa ertugliflozín pridal k metformínu a sulfonylurei, výskyty hypoglykémie boli 20 %, 26,5 % a 14,5 % pre ertugliflozín 5 mg, ertugliflozín 15 mg a placebo, v uvedenom poradí.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek používajúcich inzulín, sulfonylureu alebo meglitinidy ako základné lieky, bola hypoglykémia zdokumentovaná u 36 % pri ertugliflozíne 5 mg, 27 % pri ertugliflozíne 15 mg a 36 % pri placebe (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Diabetická ketoacidóza

Vo VERTIS CV sa ketoacidóza identifikovala u 19 (0,3 %) pacientov liečených ertugliflozínom a u 2 (0,1 %) pacientov užívajúcich placebo. V 7 ďalších klinických skúšaní fázy 3 programu vývoja ertugliflozínu sa ketoacidóza identifikovala u 3 (0,1 %) pacientov liečených ertugliflozínom a u 0 (0 %) pacientov liečených komparátorom (pozri časť 4.4).

Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles rýchlosti glomerulárnej filtrácie a udalosti súvisiace s obličkami

Úvodné zvýšenia priemernej hladiny kreatinínu a poklesy priemernej hodnoty eGFR u pacientov liečených ertugliflozínom boli počas prebiehajúcej liečby vo všeobecnosti prechodné. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku sa objavili väčšie priemerné zmeny, ktoré sa v 26. týždni neupravili späť na východiskový stav; tieto zmeny sa upravili po ukončení liečby.

Vo VERTIS CV bola liečba ertugliflozínom spojená s počiatočným znížením priemernej hodnoty eGFR (v 6. týždni -2,7; -3,8 a -0,4 ml/min/1,73 m² v skupinách s ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí) a následnou úpravou späť k východiskovému stavu. Dlhodobá, pokračujúca liečba ertugliflozínom sa spájala s pomalším poklesom eGFR v porovnaní s placebom (až po 260. týždeň).

Vo VERTIS CV boli výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami (napr. akútne poškodenie obličiek, porucha funkcie obličiek, akútne prerénálne zlyhanie) v celkovej populácii 4,2 %, 4,3 % a 4,7 % u pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí a v populácii s hodnotou eGFR od 30 do menej ako 60 ml/min/1,73 m² 9,7 %, 10 % a 10,2 % u pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí.

Mykotické infekcie pohlavných orgánov

V združenom súbore troch placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov (napr. kandidózy pohlavných orgánov, mykotická infekcia pohlavných orgánov, vaginálna infekcia, vulvitída, vulvovaginálne kandidózy, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída) objavili u 9,1 % žien liečených ertugliflozínom 5 mg, 12 % žien liečených ertugliflozínom 15 mg a 3 % žien užívajúcich placebo. U žien došlo k ukončeniu liečby z dôvodu mykotických infekcií pohlavných orgánov u 0,6 % pacientok liečených ertugliflozínom a u 0 % pacientok užívajúcich placebo (pozri časť 4.4).

V rovnakom združenom súbore sa mykotické infekcie mužských pohlavných orgánov (napr. kandidová balanitída, balanopostitída, infekcia pohlavných orgánov, mykotická infekcia pohlavných orgánov) objavili u 3,7 % mužov liečených ertugliflozínom 5 mg, u 4,2 % mužov liečených ertugliflozínom 15 mg a 0,4 % mužov užívajúcich placebo. Mykotické infekcie mužských pohlavných orgánov sa častejšie objavovali u mužov bez obriezky. U mužov došlo k ukončeniu liečby z dôvodu mykotických infekcií pohlavných orgánov u 0,2 % pacientov liečených ertugliflozínom a u 0 % pacientov užívajúcich placebo. V zriedkavých prípadoch sa hlásila fimóza a niekedy došlo k vykonaniu obriezky (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

Vo VERTIS CV sa vyskytli infekcie močových ciest u 12,2 %, 12 % a 10,2 % pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí. Výskytu závažných infekcií močových ciest boli 0,9 %, 0,4 % a 0,8 % pri ertugliflozíne 5 mg, ertugliflozíne 15 mg a placebe, v uvedenom poradí.

V 7 ďalších klinických skúšaní fázy 3 programu vývoja ertugliflozínu boli výskytu infekcií močových ciest 4 % a 4,1 % v skupinách s ertugliflozínom 5 mg a 15 mg a 3,9 % pre placebo. Väčšina udalostí mala mierny alebo stredne závažný priebeh a neboli hlásené žiadne závažné prípady.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania so Seglurometom použite bežné podporné opatrenia (napr. odstráňte nevstrebávaný liek z gastrointestinálneho traktu, použite klinické sledovanie a nasadte podpornú liečbu) na základe klinického stavu pacienta.

Ertugliflozín

Pri ertugliflozíne sa nepreukázala žiadna toxicita u zdravých osôb pri jednorazových perorálnych dávkach až do 300 mg a viacnásobných dávkach až do 100 mg denne počas 2 týždňov. Neidentifikovali sa žiadne možné akútne príznaky a prejavy predávkovania. Odstránenie ertugliflozínu pomocou hemodialýzy sa neskúmalo.

Metformín

Predávkovanie metformíniom sa vyskytlo, vrátane požitia množstiev vyšších ako 50 g. Hypoglykémia bola hlásená u približne 10 % prípadov, ale kauzálna súvislosť s metformíniom sa nestanovila. Laktátová acidóza bola hlásená u približne 32 % prípadov predávkovania metformínom (pozri časť 4.4). Laktátová acidóza je medicínsky naliehavý stav a musí sa liečiť v nemocnici. Metformín je dialyzovateľný s klírensom až do 170 ml/min za dobrých hemodynamických podmienok. Preto môže byť hemodialýza najúčinnjšia na odstránenie nahromadeného metformínu u pacientov s podozrením na predávkovanie metformínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych liečiv znižujúcich hladiny glukózy v krvi, ATC kód: A10BD23.

Mechanizmus účinku

Segluromet je kombináciou dvoch antihyperglykemických látok s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: ertugliflozín, inhibítor SGLT2 a metformíniom-chlorid, člen skupiny biguanidov.

Ertugliflozín

SGLT2 je hlavným transportérom zodpovedným za spätné vstrebávanie glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. Ertugliflozín je účinný, selektívny a reverzibilný inhibítor SGLT2. Inhibíciou SGLT2 ertugliflozín znižuje spätné vstrebávanie prefiltrovanej glukózy v obličkách a znižuje prahovú hranicu glukózy v obličkách, čím zvyšuje vylučovanie glukózy močom.

Metformín

Metformín je antihyperglykemická látka, ktorá zlepšuje glukózovú toleranciu u pacientov s diabetom 2. typu, čím sa znižuje bazálna a postprandiálna plazmatická glukóza. Jeho farmakologické mechanizmy účinku sa líšia od iných skupín perorálnych antihyperglykemík. Metformín znižuje tvorbu glukózy v pečeni, znižuje absorpciu glukózy v čreve a zvyšovaním periférnej absorpcie a využitia glukózy zvyšuje inzulínovú senzitivitu. Na rozdiel od sulfonylurey, metformín nevyvoláva

hypoglykémii ani u pacientov s diabetom 2. typu ani u normálnych osôb, s výnimkou osobitných okolností (pozri časť 4.5) a nespôsobuje hyperinzulinémiu. Pri liečbe metformínom zostáva sekrecia inzulínu nezmenená, zatiaľ čo hladiny inzulínu nalačno a celodenná plazmatická odpoveď inzulínu sa môžu skutočne znížiť.

Farmakodynamické účinky

Ertugliflozín

Vylučovanie glukózy močom a objem moču

U zdravých osôb a u pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa po podaní jednorazovej dávky a viacnásobnej dávky ertugliflozínu pozorovali zvýšenia množstva glukózy vylúčenej do moču závislé od dávky. Modelovanie odpovede na dávku naznačuje, že ertugliflozín 5 mg a 15 mg vedie k takmer maximálnemu vylučovaniu glukózy močom (urinary glucose excretion, UGE) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, čo predstavuje maximálnu inhibíciu 87 % pri ertugliflozíne 5 mg a 96 % pri ertugliflozíne 15 mg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú neodlučiteľnými súčasťami liečby diabetes mellitus 2. typu.

Kontrola glykémie

Glykemická účinnosť a bezpečnosť ertugliflozínu v kombinácii s metformínom sa skúmali v 4 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom a aktívnym komparátorom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 zahŕňajúcich 3 643 pacientov s diabetom 2. typu. Rasové rozdelenie pacientov v rámci týchto štyroch štúdií bolo 66,2 % až 80,3 % belochov; 10,6 % až 20,3 % aziatov, 1,9 % až 10,3 % černochoch a 4,5 % až 7,4 % ostatných. Hispánski alebo latinskoamerickí pacienti tvorili 15,6 % až 34,5 % populácie. Priemerný vek pacientov v týchto štyroch štúdiách sa pohyboval od 55,1 do 59,1 rokov (v rozmedzí od 21 rokov do 86 rokov); 15,6 % až 29,9 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov a 0,6 % až 3,8 % vo veku ≥ 75 rokov.

Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom

Celkovo 621 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom v monoterapii ($\geq 1\ 500$ mg/deň) sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu v kombinácii s metformínom. Pacienti boli randomizovaní do skupín s ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg alebo placebom podávaným jedenkrát denne ako doplnok k prebiehajúcej základnej liečbe metformínom (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Výsledky v 26. týždni z placebo kontrolovanej štúdie s ertugliflozínom používaným v kombinácii s metformínom*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Východisková hodnota (priemerná)	8,1	8,1	8,2
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Telesná hmotnosť (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Východisková hodnota (priemerná)	84,9	85,3	84,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, predchádzajúce antihyperglykemické lieky, východiskovú hodnotu eGFR, menopauzálny stav randomizovanej skupiny a interakciu času podľa liečby.

[‡] $p \leq 0,001$ v porovnaní s placebom.

[§] $p < 0,001$ v porovnaní s placebom (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

Faktoriálna štúdia ertugliflozínu a sitagliptínu ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom

Celkovo 1 233 pacientov s diabetom 2. typu sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, aktívne kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu 5 mg alebo 15 mg v kombinácii so sitagliptínom 100 mg v porovnaní s jednotlivými liečivami. Pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaní metformínom v monoterapii ($\geq 1\,500$ mg/deň) boli randomizovaní do jednej z piatich skupín aktívnej liečby: ertugliflozín 5 mg alebo 15 mg, sitagliptín 100 mg alebo sitagliptín 100 mg v kombinácii s 5 mg alebo 15 mg ertugliflozínu s podávaním jedenkrát denne ako doplnok k prebiehajúcej základnej liečbe metformínom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3: Výsledky v 26. týždni z faktoriálnej štúdie s ertugliflozínom a sitagliptínom ako prídavnej kombinovanej liečby s metformínom v porovnaní so samostatne podávanými jednotlivými liečivami*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Sitagliptín 100 mg	Ertugliflozín 5 mg + Sitagliptín 100 mg	Ertugliflozín 15 mg + Sitagliptín 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Východisková hodnota	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Zmena oproti východiskovej hodnote	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Rozdiel od sitagliptínu				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
ertugliflozínu 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
ertugliflozínu 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(priemer LS [†] , 95% IS)					
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Telesná hmotnosť (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Východisková hodnota (priemerná)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Rozdiel od sitagliptínu				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(priemer LS [†] , 95% IS)					

* N zahŕňa všetkých randomizovaných, liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

† Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

‡ p < 0,001 v porovnaní s kontrolnou skupinou.

§ p < 0,001 v porovnaní s príslušnou dávkou ertugliflozínu alebo sitagliptínu (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom a sitagliptínom

Celkovo 463 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom ($\geq 1\ 500$ mg/deň) a sitagliptínom 100 mg jedenkrát denne sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu. Pacienti boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placebo jedenkrát denne ako doplnok k pokračujúcej základnej liečbe metformínom a sitagliptínom (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Výsledky v 26. týždni zo štúdie ertugliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s metformínom a sitagliptínom*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Východisková hodnota (priemerná)	8,1	8,0	8,0
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Telesná hmotnosť (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Východisková hodnota (priemerná)	87,6	86,6	86,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N zahŕňa všetkých randomizovaných, liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, predchádzajúce antihyperglykemické lieky, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

[‡] $p \leq 0,001$ v porovnaní s placebom.

[§] $p < 0,001$ v porovnaní s placebom (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

Aktívne kontrolovaná štúdia ertugliflozínu oproti glimepiridu ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom

Celkovo 1 326 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom v monoterapii sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 52-týždňovej, aktívnym komparátorom kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu v kombinácii s metformínom. Títo pacienti, ktorí dostávali metformín v monoterapii ($\geq 1\,500$ mg/deň), boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo glimepiridu jedenkrát denne ako doplnok k pokračujúcej základnej liečbe metformínom. Glimepirid sa začal podávať v dávke 1 mg/deň a dávka sa vytitrovala až na maximálnu dávku 6 alebo 8 mg/deň (v závislosti od maximálnej schválenej dávky v každej krajine) alebo na maximálnu znášanú dávku alebo sa dávka titrovala smerom nadol na predchádzanie alebo zvládnutie hypoglykémie. Priemerná denná dávka glimepiridu bola 3 mg (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Výsledky v 52. týždni z aktívne kontrolovanej štúdie porovnávajúcej ertugliflozín s glimepiridom ako prídavnej liečby u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Východisková hodnota (priemerná)	7,8	7,8	7,8
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Rozdiel od glimepiridu (priemer LS [†] , 95% IS)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Telesná hmotnosť (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Východisková hodnota (priemerná)	87,9	85,6	86,8
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Rozdiel od glimepiridu (priemer LS [†] , 95% IS)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N zahŕňa všetkých randomizovaných, liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, predchádzajúce antihyperglykemické lieky, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

[‡] Neinferiorita sa vyhlasuje v prípade, ak je horná hranica dvojstranného 95% intervalu spoľahlivosti (IS) pre priemerný rozdiel menej ako 0,3%.

[¶] p < 0,001 v porovnaní s glimepiridom.

Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)

V 18-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, multicentrickej, placebo kontrolovanej glykemickej podštúdií VERTIS CV bolo celkovo 1 065 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením s nedostatočnou kontrolou glykémie (hemoglobín A1c [HbA1c] medzi 7 % a 10,5 %) so základnou liečbou inzulínom ≥ 20 jednotiek/deň (59 % pacientov tiež užívalo metformín $\geq 1 500$ mg/deň) randomizovaných na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placebo jedenkrát denne (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Výsledky v 18. týždni zo štúdie ertugliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Východisková hodnota (priemerná)	8,4	8,4	8,4
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Telesná hmotnosť (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Východisková hodnota (priemerná)	93,8	92,1	93,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, skupinu s inzulínom, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

[‡] p < 0,001 v porovnaní s placebom.

[§] p < 0,001 v porovnaní s placebom (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom a sulfonylureou

V 18-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej glykemickej podštúdií VERTIS CV bolo celkovo 330 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c medzi 7 % a 10,5 %) so základnou liečbou metformínom \geq 1 500 mg/deň a sulfonylureou randomizovaných na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placeba jedenkrát denne (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Výsledky v 18. týždni zo štúdie ertugliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s metformínom a sulfonylureou u pacientov s diabetes mellitus 2. typu*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Východisková hodnota (priemerná)	8,4	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Telesná hmotnosť (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Východisková hodnota (priemerná)	92,1	92,9	90,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

[‡] p < 0,001 v porovnaní s placebom.

[§] p < 0,001 v porovnaní s placebom (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

Plazmatická hladina glukózy nalačno

V troch placebom kontrolovaných štúdiách viedol ertugliflozín k štatisticky významným zníženiam plazmatických hladín glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG). Zníženia FPG upravené s ohľadom na placebo boli 1,92 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 2,44 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg vo forme monoterapie; 1,48 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 2,12 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg ako prídavnej liečby k metformínu a 1,40 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 1,74 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg ako prídavnej liečby k metformínu a sitagliptínu.

Kombinácia ertugliflozínu a sitagliptínu k základnej liečbe metformínom mala za následok významne väčšie zníženia FPG v porovnaní so samotným sitagliptínom alebo ertugliflozínom. Kombinácia ertugliflozínu 5 mg alebo 15 mg a sitagliptínu viedla k prírastkovým zníženiam FPG 0,46 mmol/l a 0,65 mmol/l v porovnaní so samotným ertugliflozínom alebo 1,02 mmol/l a 1,28 mmol/l v porovnaní so samotným sitagliptínom.

Účinnosť u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9 %

V štúdií ertugliflozínu pridaného k metformínu u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c od 7-10,5 %, boli zníženia HbA1c pre podskupinu pacientov v štúdií s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9% upravené s ohľadom na placebo 1,31% pre ertugliflozín 5 mg a 1,43% pre ertugliflozín 15 mg.

V štúdií pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom s východiskovou hodnotou HbA1c od 7,5-11 % v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 10 %, viedla kombinácia ertugliflozínu 5 mg so sitagliptínom k zníženiu HbA1c o 2,35 % a kombinácia ertugliflozínu 15 mg so sitagliptínom k zníženiu HbA1c o 2,66 % v porovnaní so znížením o 2,10 % v skupine so samotným ertugliflozínom 5 mg, 1,30 % v skupine so samotným ertugliflozínom 15 mg, a 1,82 % v skupine so samotným sitagliptínom.

Krvný tlak

Prídavná liečba ertugliflozínom 5 mg a ertugliflozínom 15 mg k základnej liečbe metformínom viedla k štatisticky významnému na placebo korigovanému zníženiu systolického tlaku krvi (systolic blood pressure, SBP) o 3,7 mmHg a 4,5 mmHg. Prídavná liečba ertugliflozínom 5 mg a ertugliflozínom

15 mg k základnej liečbe metformínom a sitagliptínom viedla k štatisticky významnému na placebo korigovanému zníženiu SBP o 2,9 mmHg a 3,9 mmHg.

V 52-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdií oproti glimepiridu boli zníženia SBP oproti východiskovej hodnote 2,2 mmHg pri ertugliflozín 5 mg a 3,8 mmHg pri ertugliflozín 15 mg, zatiaľ čo u osôb liečených glimepiridom došlo k zvýšeniu SBP oproti východiskovej hodnote o 1,0 mmHg.

Analýza podskupín

U pacientov s diabetom 2. typu liečených ertugliflozínom v kombinácii s metformínom sa pozorovali klinicky významné zníženia HbA1c v podskupinách definovaných na základe veku, pohlavia, rasy, etnickej príslušnosti, geografickej oblasti, východiskového indexu telesnej hmotnosti (body mass index, BMI), východiskovej hodnoty HbA1c a dĺžky trvania diabetes mellitus 2. typu.

Kardiovaskulárne výsledky

Účinok ertugliflozínu na kardiovaskulárne riziko u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením sa hodnotil v štúdií VERTIS CV, multicentrickom, mnohonárodnom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom udalosťami riadenom skúšaní. Štúdia porovnávala riziko výskytu závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej udalosti (major adverse cardiovascular event (MACE)) medzi ertugliflozínom a placebom, keď sa tieto pridali a súbežne užívali so štandardnými liečbami diabetu a aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia.

Celkovo 8 246 pacientov bolo randomizovaných (placebo N = 2 747, ertugliflozín 5 mg N = 2 752, ertugliflozín 15 mg N = 2 747) a sledovaných počas mediánu 3 rokov. Priemerný vek bol 64 rokov a približne 70 % bolo mužov.

Všetci pacienti v štúdií mali na začiatku nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus 2. typu (HbA1c väčšie ako alebo rovné 7 %). Priemerné trvanie diabetes mellitus 2. typu bolo 13 rokov, priemerná východisková hodnota HbA1c bola 8,2 % a priemerná hodnota eGFR bola 76 ml/min/1,73m². Na začiatku boli pacienti liečení jedným (32 %) alebo viacerými (67 %) antidiabetickými liekmi vrátane metformínu (76 %), inzulínu (47 %), sulfonylureí (41 %), inhibítorov dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4) (11 %) a agonistov receptora glukagónu podobného peptidu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) (3 %).

Takmer všetci pacienti (99 %) mali na začiatku stanovené aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie. Približne 24 % pacientov malo v anamnéze srdcové zlyhanie. Primárnym ukazovateľom vo VERTIS CV bol čas prvého výskytu MACE (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo nefatálna cievna mozgová príhoda).

Pre MACE preukázal ertugliflozín neinferioritu oproti placebo (pozri tabuľku 8). Výsledky pre jednotlivé dávky 5 mg a 15 mg boli v súlade s výsledkami v skupinách s kombinovanými dávkami.

U pacientov liečených ertugliflozínom bola miera hospitalizácií z dôvodu zlyhania srdca nižšia ako u pacientov liečených placebom (pozri tabuľku 8 a obrázok 1).

Tabuľka 8: Analýza MACE a jej zložiek a hospitalizácií z dôvodu zlyhania srdca zo štúdie VERTIS CV*

Ukazovateľ†	Placebo (N = 2 747)		Ertugliflozín (N = 5 499)		Pomer rizika oproti placebo (IS)‡
	N (%)	Miera udalostí (na 100 osoborokov)	N (%)	Miera udalostí (na 100 osoborokov)	
MACE (KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna cievna mozgová príhoda)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Nefatálny IM	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Nefatálna cievna mozgová príhoda	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
KV úmrtie	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca#	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=počet pacientov, IS=interval spoľahlivosti, KV=kardiovaskulárne, IM=infarkt myokardu.

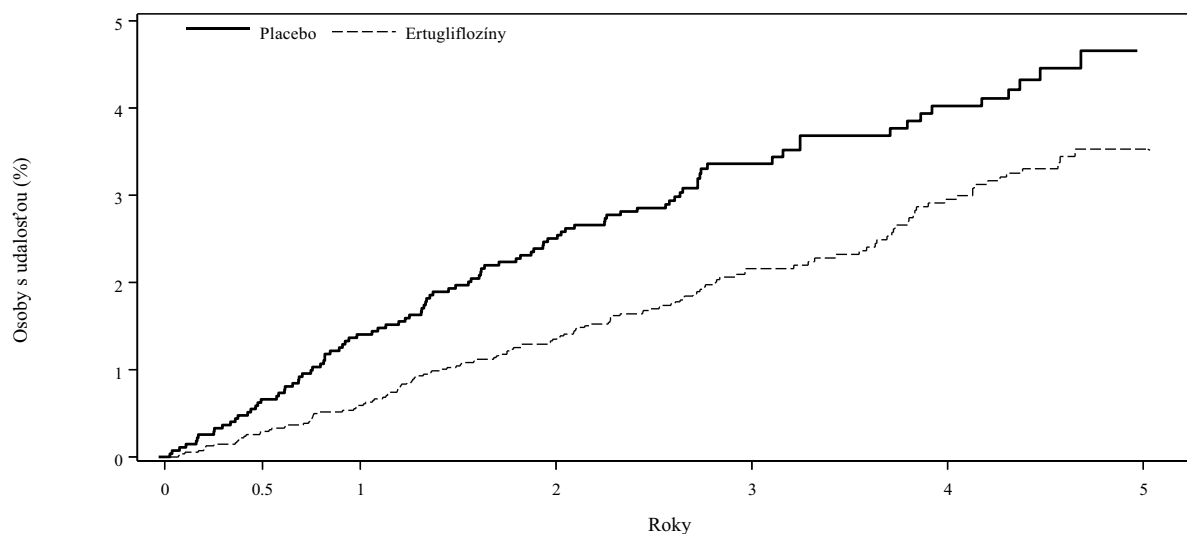
* Analyzovaná skupina podľa liečebného zámeru.

† MACE sa hodnotila u osôb, ktoré užili aspoň jednu dávku skúšaného lieku a pri osobách, ktoré prerušili užívanie skúšaného lieku pred koncom štúdie sa vynechali udalosti, ktoré sa vyskytli viac ako 365 dní po poslednej dávke skúšaného lieku. Ďalšie ukazovatele sa hodnotili s použitím všetkých randomizovaných osôb a udalostí, ktoré sa vyskytli v akomkoľvek čase po prvej dávke skúšaného lieku až do dňa posledného kontaktu. Celkový počet prvých udalostí sa hodnotil pre každý ukazovateľ.

‡ Pre MACE je uvedený IS 95,6%, pre ostatné ukazovatele je uvedený IS 95%.

Štatistická významnosť sa nehodnotila, pretože nebola súčasťou vopred špecifikovanej sekvenčnej testovacej procedúry.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhania



	Osoby s rizikom						
Placebo	2 747	2 701	2 635	2 534	1 361	1 119	219
Ertugliflozín	5 499	5 396	5 297	5 119	2 766	2 286	402

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Seglurometom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe diabetu 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Segluromet

Preukázalo sa, že Segluromet je bioekvivalentný súbežnému podaniu zodpovedajúcich dávok tabliet ertugliflozínu a metformínu.

Ertugliflozín

Všeobecný úvod

Farmakokinetika ertugliflozínu u zdravých osôb a pacientov s diabetom 2. typu je podobná. Pri dávke 5 mg ertugliflozínu jedenkrát denne bola priemerná plazmatická AUC 398 ng·h/ml a C_{max} 81 ng/ml a pri dávke 15 mg ertugliflozínu jedenkrát denne bola priemerná plazmatická AUC 1 193 ng·h/ml a C_{max} 268 ng/ml. Rovnovážny stav sa dosiahol po 4 až 6 dňoch dávkovania ertugliflozínu jedenkrát denne. Ertugliflozín nevykazuje časovo závislú farmakokinetiku a v plazme sa akumuluje až na 10-40 % po opakovanom podaní.

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 5 mg a 15 mg ertugliflozínu, sa maximálna plazmatická koncentrácia (medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie [T_{max}]) ertugliflozínu objavila 1 hodinu po podaní dávky nalačno. Plazmatická C_{max} a AUC ertugliflozínu sa zvyšuje dávkovo úmerným spôsobom po jednorazových dávkach od 0,5 mg do 300 mg a po viacnásobných dávkach od 1 mg do 100 mg. Absolútna perorálna biologická dostupnosť ertugliflozínu po podaní 15 mg dávky je približne 100%.

Podanie ertugliflozínu s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií znižuje C_{max} ertugliflozínu o 29% a predlžuje T_{max} o 1 hodinu, ale nespôsobuje zmenu AUC v porovnaní so stavom nalačno. Pozorovaný vplyv jedla na farmakokinetiku ertugliflozínu sa nepovažuje za klinicky významný a ertugliflozín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. V klinických skúšaniach fázy 3 sa ertugliflozín podával bez ohľadu na jedlo.

Účinky jedla s vysokým obsahom tuku na farmakokinetiku ertugliflozínu a metformínu podávaných vo forme tabliet Segluromet, sú porovnateľné s účinkami hlásenými pre jednotlivé tablety. Jedlo nemalo významný vplyv na AUC_{inf} ertugliflozínu ani metformínu, ale znížilo priemernú hodnotu C_{max} ertugliflozínu o približne 41 % a metformínu o približne 29 % v porovnaní so stavom nalačno.

Ertugliflozín je substrátom transportérov P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem ertugliflozínu v rovnovážnom stave je po intravenózne dávke 86 l. Väzba ertugliflozínu na plazmatické bielkoviny je 93,6 % a nie je závislá od plazmatických koncentrácií ertugliflozínu. Väzba na plazmatické bielkoviny nie je významne zmenená u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Pomer koncentrácie ertugliflozínu v krvi a plazme je 0,66.

Ertugliflozín nie je substrátom transportérov organických aniónov (OAT1, OAT3), organických kationov (OCT1, OCT2) ani transportných polypeptidov pre organické anióny (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformácia

Metabolizmus je primárnym mechanizmom odbúravania ertugliflozínu. Hlavnou metabolickou cestou pre ertugliflozín je O-glukuronidácia sprostredkovaná UGT1A9 a UGT2B7 na dva glukuronidy, ktoré sú pri klinicky významných koncentráciách farmakologicky neúčinné. Metabolizmus ertugliflozínu sprostredkovaný CYP (oxidatívny) je minimálny (12 %).

Eliminácia

Priemerný systémový plazmatický klírens po intravenózne dávke 100 µg bol 11 l/hod. Priemerný polčas eliminácie u pacientov s diabetom 2. typu s normálnou funkciou obličiek bol odhadnutý na 17 hodín na základe analýzy populačnej farmakokinetiky. Po podaní perorálneho roztoku [¹⁴C]-ertugliflozínu zdravým osobám sa približne 41 % rádioaktivity súvisiacej s liekom vylúčilo stolicou a 50 % močom. Len 1,5 % podanej dávky bolo vylúčených vo forme nezmeneného ertugliflozínu močom a 34 % vo forme nezmeneného ertugliflozínu stolicou, čo je pravdepodobne v dôsledku vylučovania glukuronidových metabolitov žľou a následnej hydrolyzy na materskú zlúčeninu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V klinickej farmakologickej štúdií fázy 1 u pacientov s diabetom 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (na základe stanovenia eGFR) boli po podaní jednorazovej dávky ertugliflozínu 15 mg priemerné zvýšenia AUC ertugliflozínu ≤ 1,7-násobné v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Tieto zvýšenia AUC ertugliflozínu sa nepovažujú za klinicky významné. Medzi rôznymi skupinami funkcie obličiek neboli žiadne klinicky významné rozdiely v hodnotách C_{max} ertugliflozínu. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom klesalo so zvyšujúcou sa závažnosťou poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Väzba ertugliflozínu na plazmatické bielkoviny nebola ovplyvnená u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Stredne závažná porucha funkcie pečene (na základe klasifikácie podľa Childa-Pugha) neviedla k zvýšeniu expozície ertugliflozínu. AUC ertugliflozínu sa znížila približne o 13 % a C_{max} sa znížila približne o 21 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Tento pokles v expozícii ertugliflozínu sa nepovažuje za klinicky významný. Neexistuje žiadna klinická skúsenosť u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C (závažná) podľa Childa-Pugha. Väzba ertugliflozínu na plazmatické bielkoviny nebola ovplyvnená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa nevykonali žiadne štúdie s ertugliflozínom.

Vplyvy veku, telesnej hmotnosti, pohlavia a rasy

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky nemá vek, telesná hmotnosť, pohlavie ani rasa klinicky významný účinok na farmakokinetiku ertugliflozínu.

Liekové interakcie

Hodnotenie ertugliflozínu in vitro

V štúdiách *in vitro* ertugliflozín a glukuronidy ertugliflozínu neinhibovali ani neinaktivovali CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 alebo 3A4 a neindukovali CYP 1A2, 2B6 alebo 3A4. Ertugliflozín a glukuronidy ertugliflozínu neinhibovali aktivitu UGT 1A6, 1A9 ani 2B7 *in vitro*. Ertugliflozín bol vo vyšších koncentráciách, ktoré neboli klinicky významné, slabým inhibítorom UGT 1A1 a 1A4 *in vitro*. Glukuronidy ertugliflozínu nemali na tieto izoformy žiadny účinok. Vo všeobecnosti je

nepravdepodobné, že ertugliflozín ovplyvní farmakokinetiku súbežne podávaných liekov eliminovaných týmito enzýmami.

Ertugliflozín ani glukuronidy ertugliflozínu významne neinhibujú transportéry P-gp, OCT2, OAT1 alebo OAT3 ani transportné polypeptidy OATP1B1 a OATP1B3 pri klinicky významných koncentráciách *in vitro*. Vo všeobecnosti je nepravdepodobné, že ertugliflozín ovplyvní farmakokinetiku súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi týchto transportérov.

Metformín

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínium-chloridu podávanej nalačno je približne 50-60 %. Skúšania používajúce jednorazové perorálne dávky tabliet metformínium-chloridu 500 mg až 1 500 mg a 850 mg až 2 550 mg naznačujú, že pri zvyšujúcich sa dávkach neexistuje proporcionálna dávka, čo je spôsobené skôr zníženou absorpciou ako zmenou eliminácie. Pri obvyklých klinických dávkach a dávkovacích schémach tabliet metformínium-chloridu sa rovnovážne plazmatické koncentrácie metformínu dosiahnu za 24-48 hodín a sú zvyčajne < 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických skúšaní metformínu maximálne plazmatické hladiny metformínu neprekročili 5 µg/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Potrava znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformínu, čo dokazuje približne o 40 % nižšia priemerná C_{max} , o 25 % zníženie AUC a predĺženie T_{max} o 35 minút po podaní jednej tablety metformínu 850 mg s jedlom v porovnaní s tabletou rovnakej sily podávanou nalačno. Klinický význam tohto poklesu nie je známy.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem (V/F) metformínu je po jednorazových perorálnych dávkach tabliet metformínium-chloridu 850 mg v priemere 654 ± 358 l. Väzba metformínu na plazmatické proteíny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens je približne 3,5-krát vyšší ako klírens kreatinínu, čo naznačuje, že tubulárna sekrécia je hlavnou cestou eliminácie metformínu. Po perorálnom podaní sa približne 90% absorbovaného metformínu eliminuje renálnou cestou počas prvých 24 hodín s polčasom plazmatickej eliminácie približne 6,2 hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek sa polčas rozpadu metformínu v plazme a krvi predlžuje a renálny klírens sa znižuje v pomere k zníženiu eGFR (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Neboli vykonané žiadne farmakokinetické štúdie s metformínom u pacientov s hepatálnou insuficienciou.

Vplyvy veku, telesnej hmotnosti, pohlavia a rasy

Obmedzené údaje z kontrolovaných skúšaní metformínu u zdravých starších osôb naznačujú, že celkový plazmatický klírens metformínu sa znižuje, polčas sa predlžuje a C_{max} sa zvyšuje v porovnaní

so zdravými mladými osobami. Z týchto údajov sa zdá, že zmena farmakokinetiky metformínu s pribúdajúcim vekom je primárne dôsledkom zmeny renálnej funkcie.

Farmakokinetické parametre metformínu sa významne nelíšili medzi normálnymi osobami a pacientmi s diabetom 2. typu, keď sa analyzovali podľa pohlavia. Podobne, v kontrolovaných klinických skúšaníach u pacientov s diabetom 2. typu bol antihyperglykemický účinok metformínu porovnateľný u mužov a žien.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie farmakokinetických parametrov metformínu podľa rasy. V kontrolovaných klinických štúdiách s metformínom u pacientov s diabetom 2. typu bol antihyperglykemický účinok porovnateľný u belochov (n=249), černochoch (n=51) a hispáncov (n=24).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Všeobecná toxicita

Ertugliflozín

Štúdie toxicity po opakovanom perorálnom podávaní sa vykonali u myší až do 13 týždňov, u potkanov až do 26 týždňov a u psov až do 39 týždňov. Prejavy toxicity, ktoré sa považovali za nežiaduce boli vo všeobecnosti pozorované pri expozíciách vyšších alebo rovných 77-násobku neviazanej expozície (AUC) u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (maximum recommended human dose, MRHD) 15 mg/deň. Väčšina toxicity bola konzistentná s farmakológiou súvisiacou s vylučovaním glukózy močom a zahŕňala zníženie telesnej hmotnosti a telesného tuku, zvýšenie konzumácie jedla, hnačku, dehydratáciu, zníženie hladiny glukózy v sére a zvýšenie hladín ostatných parametrov v sére odzrkadľujúcich zvýšený metabolizmus bielkovín, glukoneogézu a nerovnováhu elektrolytov a zmeny moču ako je napr. polyúria, glukozúria a kalciúria. Mikroskopické zmeny súvisiace s glukozúriou a/alebo kalciúriou pozorované len u hlodavcov zahŕňali dilatáciu renálnych tubulov, hypertrofiu zónu glomerulosa v nadobličkách (potkany) a zvýšenie trabekulárnej kosti (potkany). U psov sa okrem vracania neobjavili žiadne nálezy nežiaducej toxicity pri 379-násobku neviazanej expozície (AUC) u ľudí pri MRHD 15 mg/deň.

Karcinogenéza

Ertugliflozín

V 2-ročnej štúdií karcinogenity u myší sa ertugliflozín podával perorálnou sondou do žalúdka v dávkach 5, 15 a 40 mg/kg/deň. Neobjavili sa žiadne neoplastické nálezy súvisiace s ertugliflozínom pri dávkach až do 40 mg/kg/deň (približne 41-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň na základe AUC). V 2-ročnej štúdií karcinogenity u potkanov sa ertugliflozín podával perorálnou sondou do žalúdka v dávkach 1,5; 5 a 15 mg/kg/deň. Neoplastické nálezy súvisiace s ertugliflozínom zahŕňali zvýšený výskyt benígneho, adrenálneho medulárneho feochromocytómu u samcov potkanov pri 15 mg/kg/deň. Tento nález sa pripisoval malabsorpcii uhl'ohydrátov vedúcej k zmenenej homeostáze vápnika a nepovažoval sa za významný pre riziko u ľudí. Hladina bez pozorovaného účinku (no-observed-effect level, NOEL) pre neopláziu bola 5 mg/kg/deň (približne 16-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň).

Metformín

Dlhodobé skúšania karcinogenity sa vykonali na potkanoch (dávkovanie v trvaní 104 týždňov) v dávkach do 900 mg/kg/deň a vrátane 900 mg/kg/deň a na myšiach (dávkovanie v trvaní 91 týždňov) v dávkach 1 500 mg/kg/deň a vrátane 1 500 mg/kg/deň. Tieto dávky predstavujú približne štvornásobok maximálnej odporúčanej dennej dávky 2 000 mg pre človeka vychádzajúc z porovnaní

povrchovej plochy tela. Nebol zistený žiadny dôkaz karcinogenity pri metformíne u samcov, ani u samíc myší. Podobne, sa na samcoch potkanov nepozoroval žiadny tumorogénny potenciál súvisiaci s metformínom. Bola však zvýšený výskyt benigných stromálnych maternicových polypov u samíc potkanov pri dávke 900 mg/kg/deň.

Mutagenéza

Ertugliflozín

Ertugliflozín nebol mutagénny ani klastogénny s metabolickou aktiváciou alebo bez nej v teste mikrobiálnej reverznej mutácie, cytogenetických testoch *in vitro* (ľudské lymfocyty) a testoch mikrojadier *in vivo* u potkanov.

Metformín

Neexistujú žiadne dôkazy o mutagénnom potenciáli metformínu v nasledujúcich testoch *in vitro*: Amesov test (*S. typhimurium*), test gémovej mutácie (bunky myšacieho lymfómu) alebo test chromozomálnych aberácií (ľudské lymfocyty). Výsledky testu mikrojadier na myšiach *in vivo* boli tiež negatívne.

Reprodukčná toxikológia

Ertugliflozín

V štúdiách fertility a embryonálneho vývinu na potkanoch sa samcom a samiciam potkanov podával ertugliflozín v dávke 5, 25 a 250 mg/kg/deň. Neobjavili sa žiadne účinky na fertilitu pri dávke 250 mg/kg/deň (približne 386-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň na základe porovnání AUC). Ertugliflozín nemal nežiaduci vplyv na výsledky vývinu u potkanov pri expozíciách u matiek zodpovedajúcich 239-násobku expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 15 mg/deň a u králikov pri expozíciách u matiek zodpovedajúcich 1 069-násobku expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 15 mg/deň, na základe AUC. Pri dávke toxickej pre matky u potkanov (250 mg/kg/deň) sa pozorovala nižšia životaschopnosť plodu a vyšší výskyt viscerálnej malformácie pri expozícii u matky, ktorá bola 510-násobkom maximálnej klinickej dávky 15 mg/deň.

V štúdií pre- a postnatálneho vývinu sa pozoroval znížený postnatálny rast a vývin u potkanov, ktorým bol ertugliflozín podávaný od 6. dňa gravidity po 21. deň laktácie v dávke ≥ 100 mg/kg/deň (odhadovaný 239-násobok expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 15 mg/deň na základe AUC). Pohlavné dozrievanie bolo oneskorené u obidvoch pohlaví pri dávke 250 mg/kg/deň (odhadovaný 620-násobok MRHD pri dávke 15 mg/deň na základe AUC).

Ak sa ertugliflozín podával mláďatám potkana od 21. postnatálneho dňa (postnatal day, PND) do 90. PND, počas obdobia renálneho vývinu zodpovedajúceho neskorému druhému a tretiemu trimestru ľudskej gravidity, pozorovalo sa zvýšenie hmotnosti obličiek, dilatácia renálnej panvičky a tubulov a mineralizácia renálnych tubulov pri expozícii 13-násobku maximálnej klinickej dávky 15 mg/deň na základe AUC. Účinky na kosť (kratšia dĺžka stehennej kosti, nárast trabekulárnej kosti v stehennej kosti) ako aj účinky oneskoreného dospievania sa pozorovali pri expozícii 817-násobku MRHD 15 mg/deň na základe AUC. Účinky na obličky a kosť sa úplne nezvrátili po 1-mesačnom období zotavenia.

Metformín

Fertilita samcov a samíc potkanov nebola ovplyvnená metformínom podávaným v dávkach až 600 mg/kg/deň, čo je približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí vychádzajúc z porovnání povrchovej plochy tela. Metformín nemal nepriaznivý vplyv na výsledky vývoja pri podávaní v dávkach až do 600 mg/kg/deň u potkanov a králikov. To predstavuje expozíciu rovnú približne 2-násobku expozície pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí 2 000 mg vychádzajúc z porovnání povrchovej plochy tela u potkanov a až 6-násobku expozície pri maximálnej

odporúčanej dávke pre ľudí 2 000 mg vychádzajúc z porovnaní povrchovej plochy tela u králikov. Stanovenie fetálnych koncentrácií dokázalo čiastočnú placentárnu bariéru pre metformín.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

povidón K29-32 (E1201)
mikrokryštalická celulóza (E460)
krosopovidón (E1202)
laurylsíran sodný (E487)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety a Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
hydroxypropylcelulóza (E463)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
karnaubský vosk (E903)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety a Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
hydroxypropylcelulóza (E463)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
karnaubský vosk (E903)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PA/Al blistre.

Balenia po 14, 28, 56, 60, 168, 180 a 196 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch.

Balenia po 30 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. marca 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. novembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBDMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA PRE SEGLUOMET 2,5 mg/850 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
196 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/001 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/002 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/003 (30 x 1 filmom obalená tableta)
EU/1/18/1265/004 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/005 (60 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/006 (168 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/007 (180 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/029 (196 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

49 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/029

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE SEGLUOMET 2,5 mg/850 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 2,5 mg/850 mg tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA PRE SEGLUOMET 2,5 mg/1 000 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
196 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/008 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/009 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/010 (30 x 1 filmom obalená tableta)
EU/1/18/1265/011 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/012 (60 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/013 (168 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/014 (180 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/030 (196 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

49 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/030

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE SEGLUOMET 2,5 mg/1 000 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 2,5 mg/1 000 mg tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA PRE SEGLUOMET 7,5 mg/850 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
196 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/015 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/016 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/017 (30 x 1 filmom obalená tableta)
EU/1/18/1265/018 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/019 (60 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/020 (168 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/021 (180 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/031 (196 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA - SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

49 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/031

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE SEGLUOMET 7,5 mg/850 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 7,5 mg/850 mg tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA PRE SEGLUOMET 7,5 mg/1 000 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
196 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/022 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/023 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/024 (30 x 1 filmom obalená tableta)
EU/1/18/1265/025 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/026 (60 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/027 (168 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/028 (180 filmom obalených tabliet)
EU/1/18/1265/032 (196 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

49 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1265/032

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE SEGLUOMET 7,5 mg/1 000 mg

1. NÁZOV LIEKU

Segluomet 7,5 mg/1 000 mg tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín/metformínium-chlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Segluromet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Segluromet
3. Ako užívať Segluromet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Segluromet
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Segluromet a na čo sa používa

Čo je Segluromet

Segluromet obsahuje dve liečivá, ertugliflozín a metformín. Každé patrí do skupiny liekov nazývaných “perorálne antidiabetiká”. Sú to lieky na liečbu cukrovky užívané ústami.

- Ertugliflozín patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2).
- Metformín patrí do skupiny liekov nazývaných biguanidy.

Na čo sa Segluromet používa

- Segluromet znižuje hladiny cukru v krvi u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších) s cukrovkou 2. typu.
- Môže tiež pomôcť predchádzať srdcovému zlyhaniu u pacientov s cukrovkou 2. typu.
- Segluromet sa môže používať namiesto samostatne užívaných tabliet ertugliflozínu a metformínu.
- Segluromet sa môže používať samostatne alebo s niektorými inými liekmi znižujúcimi cukor v krvi.
- Počas užívania Seglurometu musíte dodržiavať váš stravovací a cvičebný plán.

Ako Segluromet účinkuje

- Ertugliflozín účinkuje tak, že blokuje bielkovinu SGLT2 vo vašich obličkách. To spôsobuje, že sa cukor v krvi vylúči vašim močom.
- Metformín účinkuje tak, že znižuje tvorbu cukru (glukózy) v pečeni.

Čo je cukrovka 2. typu?

Cukrovka 2. typu je ochorenie, pri ktorom vaše telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu, alebo inzulín, ktorý sa vo vašom tele vytvorí, neúčinkuje tak, ako by mal. To vedie k vysokej hladine cukru

vo vašej krvi. Keď sa tak stane, môže to viesť k závažným zdravotným problémom ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a slabé prekrvenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Segluomet

Neužívajte Segluomet

- ak ste alergický na ertugliflozín alebo metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- máte závažne zníženú funkciu obličiek alebo potrebujete dialýzu.
- máte neliečenú cukrovku, napríklad s ťažkou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri nižšie „Riziko laktátovej acidózy“) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môže viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný ovocný zápach dychu.
- ak máte ťažkú infekciu alebo ste dehydratovaný.
- ak ste nedávno mali srdcový infarkt alebo máte ťažké problémy s krvným obehom, ako je „šok“ alebo ťažkosti s dýchaním.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak pijete veľké množstvá alkoholu, buď pravidelne alebo z času na čas (pozrite si, prosím, časť „Segluomet a alkohol“).

Neužívajte Segluomet, ak sa na vás niektoré z vyššie uvedeného vzťahuje. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Segluomet.

Upozornenia a opatrenia

Riziko laktátovej acidózy

Segluomet môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok, nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcim hladovaním alebo požívaním alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás niektoré z vyššie uvedeného vzťahuje, porozprávajte sa so svojim lekárom, aby vám dal ďalšie pokyny.

Na krátky čas prestaňte užívať Segluomet, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo, ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Okamžite prestaňte užívať Segluomet a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- zníženú telesnú teplotu a srdcový pulz.
- Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Predtým, ako začnete užívať Segluomet a počas užívania Segluometu sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak :

- máte problémy s obličkami. Váš lekár môže urobiť krvné vyšetrenia, aby skontroloval, ako dobre pracujú vaše obličky.

- máte alebo ste mali infekcie močových ciest,
- máte alebo ste mali kvasinkové infekcie pošvy alebo pohlavného údu,
- máte cukrovku 1. typu. Segluromet sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia, pretože môže u týchto pacientov zvýšiť riziko diabetickej ketoacidózy.
- užívate iné lieky na cukrovku; existuje väčšia pravdepodobnosť, že sa u vás pri užívaní určitých liekov vyskytne nízka hladina cukru v krvi,
- u vás môže existovať riziko nedostatku tekutín (napríklad ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču [diuretiká] alebo znižujú krvný tlak alebo ak máte viac ako 65 rokov). Opýtajte sa na možnosti, ako predchádzať strate tekutín,
- sa u vás objaví rýchly úbytok telesnej hmotnosti, pocit nevoľnosti alebo vracanie, bolesť žalúdka, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajná spavosť alebo únava, sladkastý zápach dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu, okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ - problému, ktorý sa u vás môže objaviť pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketolátok“ vo vašom moči alebo krvi, pozorovaných vo výsledkoch vyšetrení. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy sa môže zvýšiť pri dlhodobom hladovaní, nadmernej konzumácii alkoholu, strate tekutín, náhlých zníženíach dávky inzulínu alebo vyššej potrebe inzulínu z dôvodu veľkého chirurgického zákroku alebo závažného ochorenia.

Je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať akékoľvek iné rady týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám poskytol váš zdravotnícky pracovník.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Keď sa tento liek užíva v kombinácii s inzulínom alebo liekmi, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy (pankreasu), môže sa vyskytnúť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia). Váš lekár môže znížiť dávku vášho inzulínu alebo iného lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Segluromet. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s liekom Segluromet.

Počas liečby Seglurometom váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek najmenej raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

Hladina glukózy v moči

Počas užívania tohto lieku bude výsledok vyšetrenia cukru (glukózy) vo vašom moči z dôvodu spôsobu účinku Seglurometu pozitívny.

Deti a dospelí

Deti a dospelí mladší ako 18 rokov nesmú užívať tento liek. Nie je známe, či je tento liek bezpečný a účinný, ak sa používa u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Segluromet

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetrili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Segluometu. Informujte svojho lekára najmä, ak:

- užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká),
- užívate iné lieky, ktoré znižujú cukor vo vašej krvi ako je inzulín alebo lieky, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy,
- užívate lieky na liečbu bolesti a zápalu (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib),
- užívate niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II),
- užívate kortikosteroidy (podávané na liečbu rôznych ochorení, ako napríklad ťažký zápal kože alebo pri astme),
- užívate beta-2 agonisty ako napríklad salbutamol alebo terbutalín (užívané na liečbu astmy),
- užívate lieky, ktoré môžu zmeniť množstvo metformínu vo vašej krvi, najmä ak máte zníženú funkciu obličiek (verapamil, rifampicín, cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib alebo olaparib).

Ak sa na vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom.

Ak potrebujete dostať injekciu kontrastnej látky s obsahom jódu do krvného obehu napr. v súvislosti s röntgenom alebo skenovaním, musíte prerušiť užívanie Segluometu pred podaním injekcie alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a obnoviť liečbu Segluometom.

Segluomet a alkohol

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Segluomet, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či môže Segluomet uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Ak ste tehotná, porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kontroly vašej hladiny cukru v krvi počas tehotenstva. Ak ste tehotná, neužívajte Segluomet.

Nie je známe, či Segluomet prechádza do materského mlieka. Porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe ako kŕmiť vaše dieťa, ak užívate tento liek. Ak dojčíte, neužívajte Segluomet.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, užívanie tohto lieku v kombinácii s inzulínom alebo liekmi, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy, môže spôsobiť príliš veľký pokles hladín cukru v krvi (hypoglykémia), ktorý môže vyvolať príznaky ako sú tras, potenie a zmena videnia a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas užívania Segluometu pociťujete závrat, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Segluomet obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Segluomet

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

- Odporúčaná dávka Seglurometu je jedna tableta dvakrát denne.
- Dávka Seglurometu, ktorú užívate, bude závisieť od vášho stavu a množstva ertugliflozínu a metformínu, potrebných na kontrolu hladiny cukru v krvi.
- Lekár vám predpíše správnu dávku lieku. Nemeňte svoju dávku, pokiaľ vám tak nepovedal váš lekár.

Užívanie tohto lieku

- Tabletú prehltajte; ak máte ťažkosti s prehĺtaním je možné tabletu prelomiť alebo podrviť.
- Užívajte jednu tabletu dvakrát denne. Snažte sa užívať tabletu každý deň v rovnakom čase; to vám pomôže zapamätať si, že ju máte užiť.
- Najlepšie je užívať tabletu s jedlom. Tým sa zníži pravdepodobnosť podráždenia žalúdka.
- Počas užívania Seglurometu musíte dodržiavať svoj stravovací a cvičebný plán.

Ak užijete viac Seglurometu, ako máte

Ak užijete príliš veľa Seglurometu, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik.

Ak zabudnete užiť Segluromet

Čo urobiť, ak zabudnete užiť tabletu, závisí od toho, koľko času zostáva do vašej ďalšej dávky.

- Ak do vašej ďalšej dávky zostáva 12 hodín alebo viac, užite dávku Seglurometu hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku potom užite vo zvyčajnom čase.
- Ak do vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, vynechanú dávku preskočte. Ďalšiu dávku potom užite vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v rovnakom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Segluromet

Neprestávajúce užívať tento liek bez toho, aby ste sa o tom neporozprávali so svojim lekárom. Ak prestanete užívať tento liek, hladina vášho cukru v krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu:

Laktátová acidóza (veľmi zriedkavé, môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Segluromet môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak k tomu dôjde, musíte prerušiť užívanie Seglurometu a okamžite kontaktovať lekára alebo najbližšiu nemocnicu, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

Diabetická ketoacidóza (zriedkavé, môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Prejavy diabetickej ketoacidózy sú (pozri tiež časť „Upozornenia a opatrenia“):

- zvýšené hladiny „ketolátok“ vo vašom moči alebo krvi,
- rýchly úbytok telesnej hmotnosti,
- nevoľnosť alebo vracanie,
- bolesť žalúdka,
- nadmerný smäd,
- rýchle a hlboké dýchanie,
- zmätenosť,

- nezvyčajná spavosť alebo únava,
- sladkastý zápach vášho dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu.

Toto sa môže objaviť bez ohľadu na hladinu cukru v krvi. Váš lekár sa môže rozhodnúť dočasne alebo natrvalo zastaviť vašu liečbu Seglurometom.

Nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna (neznáme, častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom (príznaky pozri v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

Ak spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky, kontaktujte svojho lekára ihneď, ako to bude možné:

Infekcie močových ciest (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Príznaky infekcie močových ciest sú:

- pocit pálenia pri močení,
- moč, ktorý vyzerá zakalený,
- bolesť v panve alebo v strede chrbta (keď sú infikované obličky).

Aj keď je to menej časté, ak máte horúčku alebo spozorujete vo svojom moči krv, okamžite informujte svojho lekára.

Dehydratácia (strata príliš veľkého množstva vody z vášho tela; časté, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Príznaky dehydratácie zahŕňajú:

- sucho v ústach,
- pocit závratu, malátnosti alebo slabosti, najmä pri postavení sa,
- mdlobu.

S väčšou pravdepodobnosťou sa môže u vás objaviť dehydratácia, ak:

- máte problémy s obličkami,
- užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká) alebo znižujú krvný tlak,
- máte vek 65 rokov alebo viac.

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia; časté)

Váš lekár vám povie ako máte zvládnuť nízke hladiny cukru v krvi a čo urobiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nižšie uvedených príznakov alebo prejavov. Lekár môže znížiť dávku vášho inzulínu alebo iného lieku na cukrovku.

Prejavy a príznaky nízkej hladiny cukru v krvi môžu zahŕňať:

- bolesť hlavy,
- ospalosť,
- podráždenosť,
- hlad,
- závrat,
- zmätenosť,
- potenie,
- pocit nervozity,
- slabosť,
- rýchly tlkot srdca.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, kontaktujte svojho lekára ihneď, ako to bude možné.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté

- kvasinkové infekcie pošvy (mykóza),
- nevoľnosť (nauzea),
- vracanie,
- hnačka,
- bolesť žalúdka,
- strata chuti do jedla.

Časté

- kvasinkové infekcie pohlavného údu,
- zmeny v močení vrátane naliehavej potreby močiť častejšie, močenie väčšieho objemu alebo v noci,
- smäd,
- svrbenie pošvy,
- zmena chuti,
- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny množstva močoviny vo vašej krvi,
- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny množstva celkového a „zlého“ cholesterolu (nazývaný cholesterol lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) – typ tuku vo vašej krvi),
- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny množstva červených krviniek vo vašej krvi (nazývané hemoglobín),
- znížené alebo nízke hladiny vitamínu B₁₂ v krvi (príznaky môžu zahŕňať extrémnu únavu, boľavý a červený jazyk (glositída), mravčenie (parestézia) alebo bledú či žltú kožu). Váš lekár môže nariadiť určité vyšetrenia, aby zistil príčinu vašich príznakov, pretože niektoré z nich môžu byť spôsobené aj cukrovkou či inými nesúvisiacimi zdravotnými problémami.

Menej časté (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny týkajúce sa funkcie obličiek (ako napr. „kreatinín“).

Veľmi zriedkavé

- poruchy funkcie pečene,
- hepatitída (zápal pečene),
- žihľavka,
- začervenanie kože,
- svrbenie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Segluomet

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak je balenie poškodené alebo vykazuje známky otvorenia balenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Segluomet obsahuje

- Liečivá sú ertugliflozín a metformín.
 - Každá filmom obalená tableta Segluometu 2,5 mg/850 mg obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.
 - Každá filmom obalená tableta Segluometu 2,5 mg/1 000 mg obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 2,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.
 - Každá filmom obalená tableta Segluometu 7,5 mg/850 mg obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.
 - Každá filmom obalená tableta Segluometu 7,5 mg/1 000 mg obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 7,5 mg ertugliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: povidón (K29-32) (E1201), mikrokryštalická celulóza (E460), krosopovidón (E1202), laurylsíran sodný (E487), stearát horečnatý (E470b).
 - Filmový obal: Segluomet 2,5 mg/850 mg tablety a Segluomet 7,5 mg/850 mg tablety: hypromelóza (E464), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903).
Segluomet 2,5 mg/1 000 mg tablety a Segluomet 7,5 mg/1 000 mg tablety : hypromelóza (E464), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903).

Ako vyzerá Segluomet a obsah balenia

- Segluomet 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety (tablety) sú béžové, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 18 x 10 mm, s vyrazeným označením “2.5/850” na jednej strane a bez označenia na druhej strane.
- Segluomet 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružové, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 19,1 x 10,6 mm, s vyrazeným označením “2.5/1000” na jednej strane a bez označenia na druhej strane.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg filmom obalené tablety (tablety) sú tmavohnedé, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 18 x 10 mm, s vyrazeným označením “7.5/850” na jednej strane a bez označenia na druhej strane.
- Segluomet 7,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety (tablety) sú červené, filmom obalené tablety oválneho tvaru s rozmermi 19,1 x 10,6 mm, s vyrazeným označením “7.5/1000” na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Segluomet je dostupný v Al/PVC/PA/Al blistroch. Veľkosti balenia sú 14, 28, 56, 60, 168, 180 a 196 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch a balenie 30 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>