

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

bež, ovalna, filmsko obložena tableta, velikosti 18 x 10 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "2.5/850" in brez oznake na drugi strani

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

rožnata, ovalna, filmsko obložena tableta, velikosti 19,1 x 10,6 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "2.5/1000" in brez oznake na drugi strani

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

temno rjava, ovalna, filmsko obložena tableta, velikosti 18 x 10 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "7.5/850" in brez oznake na drugi strani

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

rdeča, ovalna, filmsko obložena tableta, velikosti 19,1 x 10,6 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "7.5/1000" in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Segluromet je indicirano za zdravljenje odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti:

- pri bolnikih, z nezadostno urejeno glikemijo ob največjem toleriranem odmerku samega metformina,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih, z nezadostno urejeno glikemijo z metforminom in temi zdravili,
- pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo ertugliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Za rezultate študij glede kombiniranih zdravljenj, učinkov na urejenost glikemije, srčno-žilnih dogodkov in preučevanih populacij glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije [GFR] ≥ 90 ml/min)

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan. Odmerek mora biti prilagojen posameznemu bolniku na podlagi njegove trenutne sheme, učinkovitosti in prenašanja zdravljenja, z uporabo priporočenega dnevnega odmerka 5 mg ali 15 mg ertugliflozina, ne da bi pri tem prekoračili največji priporočeni dnevni odmerek metformina.

Pri bolnikih s hipovolemijo je priporočljivo le to odpraviti pred uvedbo zdravila Segluromet (glejte poglavje 4.4).

Za bolnike z nezadostno urejenim metforminom (samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Segluromet mora zagotoviti 2,5 mg ertugliflozina dvakrat na dan (dnevni odmerek 5 mg) in odmerek metformina, podoben dosedaj jemanemu odmerku. Pri bolnikih, ki prenašajo celokupni dnevni odmerek 5 mg ertugliflozina, se odmerek lahko poveča na celokupni dnevni odmerek 15 mg ertugliflozina, če urejenost glikemije ni zadostna.

Za bolnike, ki preidejo z ločenih tablet ertugliflozina in metformina

Bolniki, ki preidejo z ločenih tablet ertugliflozina (celokupni dnevni odmerek 5 mg ali 15 mg) in metformina na zdravilo Segluromet, morajo prejeti enak dnevni odmerek ertugliflozina in metformina, kot so ga že jemali, ali najbližji terapevtsko ustrezni odmerek metformina.

Če se zdravilo Segluromet uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, bo morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov zdravila Segluromet istočasno.

Posebne populacije

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za dodatno napredovanje okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).

Uvedba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih, ki imajo GFR manj kot 45 ml/min (glejte poglavje 4.4).

Učinkovitost ertugliflozina za znižanje glikemije je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je verjetno ni. Zato je treba v primeru, če je potrebno nadaljnje urejanje glikemije, razmisliti o dodatku drugih antihiperglikemičnih učinkovin (glejte poglavje 4.4).

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezne jakosti zdravila Segluromet, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamezne monokomponente.

<u>GFR ml/min</u>	<u>metformin</u>	<u>ertugliflozin</u>
60-89	Največji dnevni odmerek je 3000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Največji dnevni odmerek je 15 mg. Uvajati v odmerku 5 mg. Povečevati do odmerka 15 mg, kot je potrebno za ureditev glikemije.
45-59	Največji dnevni odmerek je 2000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 15 mg. Uvajati v odmerku 5 mg. Povečevati do odmerka 15 mg, kot je potrebno za ureditev glikemije.
30-44	Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Uvedba ni priporočljiva.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Ni priporočljiv.

Okvara jeter

Zdravilo Segluromet je pri bolnikih z okvaro jeter kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starejše osebe

Pri starejših bolnikih je večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic. Ker se po uvedbi ertugliflozina lahko pojavijo nepravilnosti v delovanju ledvic, metformin pa se v veliki meri izloča skozi ledvice, je pri starejših bolnikih pri uporabi Seglurometa potrebna previdnost. Da se pripomore k preprečevanju z metforminom povezane laktacidoze je treba redno preverjati delovanje ledvic, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Upoštevati je treba delovanje ledvic in tveganje za hipovolemijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Segluromet pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Segluromet je treba jemati peroralno dvakrat na dan s hrano, da se zmanjša z metforminom povezane neželene učinke na prebavila. V primeru težav pri požiranju se tableto lahko prelomi ali zdrobi, saj gre za farmacevtsko obliko s takojšnjim sproščanjem.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- kakršna koli vrsta akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza [DKA]),
- stanje pred diabetično komo,
- huda odpoved ledvic (GFR manj kot 30 ml/min), končna odpoved ledvic (ESRD - end-stage renal disease) ali bolniki na dializi (glejte poglavje 4.4),
- akutna stanja, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, kot so:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok;
- akutne ali kronične bolezni, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so:
 - srčna ali respiratorna odpoved,
 - nedavni miokardni infarkt,
 - šok;
- okvara jeter,
- akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Segluromet se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, saj lahko pri teh bolnikih poveča tveganje za diabetično ketoacidozo (DKA).

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajen post in kakršna koli stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje za laktacidozo. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in zvečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Bolniki z znanimi ali domnevnimi mitohondrijskimi boleznimi:

Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) in maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – Maternal inherited diabetes and deafness), uporaba metformina ni priporočljiva zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevroloških zapletov, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni.

Če se po zaužitju metformina pojavijo znaki in simptomi, ki so značilni za sindrom MELAS ali MIDD, je treba zdravljenje z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje za laktacidozo. Zdravilo Segluromet je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, pod pogojem, da je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Okvara ledvic

Učinkovitost ertugliflozina pri urejanju glikemije je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa glikemične učinkovitosti verjetno ni (glejte poglavje 4.2).

Zdravila Segluromet se ne sme uvesti pri bolnikih z GFR pod 45 ml/min. Če je GFR neprestano manjša od 45 ml/min, je treba zdravilo Segluromet ukiniti.

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z GFR pod 60 ml/min je priporočljivo pogosteje spremljati delovanje ledvic. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Kirurški posegi

Uporabo zdravila Segluromet je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, pod pogojem, da je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Hipotenzija/hipovolemija

Ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo, kar lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna. Po uvedbi zdravila Segluromet se zato lahko pojavi simptomatska hipotenzija (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m² ali kreatininski očistek (CrCl) manj kot 60 ml/min), starejših bolnikih (≥ 65 let), bolnikih, ki uporabljajo diuretike, ali bolnikih s hipotenzijo v anamnezi, ki uporabljajo antihipertenzive. Pred uvedbo zdravila Segluromet je treba oceniti volumsko stanje (volemijo) in ga korigirati, če je potrebno. Po uvedbi zdravljenja spremljajte znake in simptome.

Zaradi svojega mehanizma delovanja ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo in zviša kreatinin v serumu ter zmanjša eGFR. Zvišanje kreatinina v serumu in zmanjšanje eGFR sta bila večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.8).

V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine (npr. bolezni prebavil), se pri bolnikih, ki prejemajo ertugliflozin, priporoča skrbno spremljanje volumskega stanja (npr. s fizikalnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom) in elektrolitov. Dokler izguba tekočine ni odpravljena, pride v poštev začasna prekinitve zdravljenja.

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v času trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2 - sodium glucose co-transporter-2), vključno z ertugliflozinom, poročali o redkih primerih DKA, vključno z življenjsko nevarnimi in smrtnimi primeri. V številnih primerih je bila klinična slika tega stanja neznčilna, z le zmerno zvišano koncentracijo glukoze v krvi, in sicer pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je verjetnost za pojav DKA večja pri uporabi večjih odmerkov ertugliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težave z dihanjem, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati tveganje za DKA. Ob pojavu teh simptomov je treba pri bolnikih takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih s sumom na DKA ali z diagnosticirano DKA je treba zdravljenje z zdravilom Segluomet takoj ukiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z zdravilom Segluomet je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo zdravila Segluomet je treba glede na bolnikovo anamnezo upoštevati dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z nizko funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali odrasli z latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo (LADA - latent autoimmune diabetes in adults) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo do omejenega vnosa hrane ali hude dehidracije, bolniki z zmanjšanim odmerkom insulina in bolniki s povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je pri uporabi zaviralcev SGLT2 potrebna previdnost.

Pri bolnikih, pri katerih se je predhodno med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, ponovno zdravljenje z zaviralcem SGLT2 ni priporočljivo, razen če je ugotovljen in odpravljen drug jasn sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost zdravila Segluomet pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili dokazani in se ga ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj nakazujejo pogost pojav DKA, če se bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 zdravi z zaviralci SGLT2.

Amputacije na spodnjih okončinah

Dolgoročna študija srčno-žilnih izidov VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular) je bila študija, izvedena pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo. V tej študiji je bila pojavnost netravnatskih amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov) v skupini s 5 mg ertugliflozina 2 % (0,57 oseb z dogodkom na 100 bolnik-let), v skupini s 15 mg ertugliflozina 2,1 % (0,60 oseb z dogodkom na 100 bolnik-let) in v skupini s placebom 1,6 % (0,47 oseb z dogodkom na 100 bolnik-let). Delež primerov amputacij na spodnjih okončinah na 100 bolnik-let je bil v skupini s 5 mg ertugliflozina 0,75, v skupini s 15 mg ertugliflozina 0,96 in v skupini s placebom 0,74. Povečanje števila primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov) so opazili v dolgoročnih kliničnih študijah z zaviralci SGLT2 pri sladkorni bolezni tipa 2. Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba svetovati o redni preventivni negi stopal.

Hipoglikemija med sočasno uporabo z insulinom in insulinskimi sekretagogi

Ertugliflozin lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, če se uporablja v kombinaciji z insulinom in/ali insulinskim sekretagogom, za katera je znano, da povzročata hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8). Da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo, bo pri uporabi v kombinaciji z zdravilom Segluromet morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Glivične okužbe spolovil

Ertugliflozin poveča tveganje za glivične okužbe spolovil. V preskušanjih z zaviralci SGLT2 je pri bolnikih z glivičnimi okužbami spolovil v anamnezi in pri neobrezanih moških obstajala večja verjetnost za razvoj glivičnih okužb spolovil (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba ustrezno spremljati in zdraviti.

Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanim tveganjem za okužbe sečil (glejte poglavje 4.8). V primeru zdravljenja pielonefritisa ali urosepse je treba razmisliti o začasni ukinitvi ertugliflozina.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Segluromet ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Starejši bolniki

Starejši bolniki imajo lahko povečano tveganje za hipovolemijo in okvaro ledvic. Pri bolnikih, starih 65 let ali več, zdravljenih z ertugliflozinom, je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, večja kot pri mlajših bolnikih. Tveganje za z metforminom povezano laktacidozo se z bolnikovo starostjo povečuje, saj imajo starejši bolniki večjo verjetnost za okvaro jeter, ledvic ali srca kot mlajši bolniki. V dolgoročni študiji srčno-žilnih izidov VERTIS CV sta bili varnost in učinkovitost pri bolnikih, starih 65 let ali več, podobni kot pri bolnikih mlajših od 65 let (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri starejših bolnikih je treba pogosteje ocenjevati delovanje ledvic.

Srčno popuščanje

Izkušenj iz kliničnih študij z ertugliflozinom v razredu IV po NYHA (New York Heart Association – NYHA) ni.

Laboratorijske preiskave urina

Zaradi mehanizma delovanja ertugliflozina bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Segluromet, pozitivni. Za spremljanje urejenosti glikemije je treba uporabiti alternativne metode.

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo 1,5-AG ni priporočljivo, saj pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo zaviralce SGLT2, z merjenjem 1,5-AG ni mogoče zanesljivo oceniti urejenosti glikemije. Za spremljanje urejenosti glikemije je treba uporabiti alternativne metode.

Pomanjkanje vitamina B₁₂

Metformin lahko zniža raven vitamina B₁₂ v serumu. Tveganje za nizko raven vitamina B₁₂ se poveča z zvišanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B₁₂. V primeru suma na pomanjkanje vitamina B₁₂ (kot sta anemija ali nevropatija) je treba spremljati ravni vitamina B₁₂ v serumu. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B₁₂ bo morda potrebno redno spremljanje vitamina B₁₂. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati tako dolgo, dokler ga bolniki dobro prenašajo in ni kontraindicirano ter je zagotovljeno ustrezno korektivno zdravljenje pomanjkanja vitamina B₁₂ v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil z zdravilom Segluromet niso izvedli, so pa takšne študije izvedli z ertugliflozinom in metforminom, posameznima učinkovinama v zdravilu Segluromet.

Ertugliflozin

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Ertugliflozin lahko doprinese k diuretičnemu učinku diuretikov in lahko poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Insulin in insulinski sekretagogi

Insulin in insulinski sekretagogi, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Ertugliflozin lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, če se uporablja v kombinaciji z insulinom in/ali insulinskim sekretagogom. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo bo zato v kombinaciji z zdravilom Segluromet morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko ertugliflozina

Glavni mehanizem očistka ertugliflozina je presnova z UGT1A9 in UGT2B7.

Študije medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri zdravih osebah z uporabo enkratnega odmerka, kažejo, da sitagliptin, metformin, glimepirid ali simvastatin ne spremenijo farmakokinetike ertugliflozina.

Uporaba večkratnih odmerkov rifampicina (induktorja uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze [UGT] in citokroma P450 [CYP]) zmanjša površino pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) ertugliflozina za 39 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za 15 %. To zmanjšanje izpostavljenosti ne velja za klinično pomembno, zato se prilagoditev odmerka ne priporoča. Pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati klinično pomembnega učinka.

Vpliva zaviralcev UGT na farmakokinetiko ertugliflozina v kliničnih študijah niso preučevali, vendar se ne smatra, da bi bilo kakršno koli morebitno zvišanje izpostavljenosti ertugliflozinu zaradi zaviranja UGT klinično pomembno.

Vpliv ertugliflozina na farmakokinetiko drugih zdravil

Študije medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri zdravih prostovoljcih, kažejo, da ertugliflozin ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko sitagliptina, metformina in glimepirida.

Sočasna uporaba simvastatina in ertugliflozina je povzročila povečanje AUC simvastatina za 24 % in njegove $C_{\max}$ za 19 % ter povečanje AUC simvastatina v obliki kisline za 30 % in njegove $C_{\max}$ za 16 %. Mehanizem majhnega povečanja simvastatina in simvastatina v obliki kisline ni znan in ga ne povzroča zaviranje organskih anionskih prenašalnih polipeptidov (OATP - organic anion transporting polypeptides) s strani ertugliflozina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Zdravilo Segluromet je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko zveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Organski kationski prenašalci (OCT)

Metformin je substrat obeh prenašalcev, OCT1 in OCT2.

Sočasna uporaba metformina z

- zaviralci OCT1 (kot je verapamil) lahko zmanjšajo učinkovitost metformina.
- induktorji OCT1 (kot je rifampicin) lahko povečajo absorpcijo iz prebavil in učinkovitost metformina.
- zaviralci OCT2 (kot so cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) lahko zmanjšajo izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi do povečane koncentracije metformina v plazmi.
- zaviralci OCT1 in OCT2 (kot sta krizotinib, olaparib) lahko spremenijo učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Previdnost se torej priporoča predvsem pri bolnikih z okvaro ledvic, pri katerih se ta zdravila uporabljajo sočasno z metforminom, saj se koncentracija metformina v plazmi lahko poveča. Po potrebi lahko pride v poštev prilagoditev odmerka metformina, saj lahko zaviralci/induktorji OCT spremenijo učinkovitost metformina.

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), beta-2-agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnika je treba s tem seznaniti in pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja s takimi zdravili. Po potrebi je treba

odmerek antidiabetika prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob ukinitvi drugega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Segluromet pri nosečnicah ni podatkov.

Maloštevilni podatki nakazujejo, da uporaba metformina pri nosečnicah ni povezana z večjim tveganjem za prirojene malformacije. Študije metformina na živalih ne kažejo učinkov na nosečnost, embrionalni ali fetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi ertugliflozina pri nosečnicah je malo. Na podlagi rezultatov študij na živalih lahko ertugliflozin vpliva na razvoj in dozorevanje ledvic (glejte poglavje 5.3). Zdravila Segluromet se zato med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Glede prisotnosti ertugliflozina v materinem mleku, njegovih učinkih na dojenega otroka ali njegovih učinkih na nastajanje mleka ni podatkov. Metformin je prisoten v materinem mleku. Ertugliflozin in metformin sta prisotna v mleku doječih podgan. Ertugliflozin je povzročal učinke pri mladičih doječih podgan.

Pri mladih podganah, ki so prejemale ertugliflozin, so opazali farmakološko posredovane učinke (glejte poglavje 5.3). Ker pri človeku dozorevanje ledvic poteka *in utero* ter v prvih 2 letih življenja, ko lahko pride do izpostavljenosti zaradi dojenja, tveganja za novorojence/otroke ne moremo izključiti. Zdravila Segluromet se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva zdravila Segluromet na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vplivov ertugliflozina ali metformina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Segluromet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se zdravilo Segluromet uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo in na povečano tveganje za neželene učinke, povezane s hipovolemijo, kot je posturalna omotica (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ertugliflozin in metformin

Varnost sočasne uporabe ertugliflozina in metformina so ocenili pri 1083 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se 26 tednov zdravili v dveh združenih, s placebom nadzorovanih preskušanjih: z ertugliflozinom kot dodatnim zdravilom k metforminu in z ertugliflozinom kot dodatnim zdravilom k sitagliptinu in metforminu (glejte poglavje 5.1). Pojavnost in vrsta neželenih učinkov v teh dveh preskušanjih sta bili podobni kot pri neželenih učinkih pri uporabi ertugliflozina in metformina posamezno v obliki samostojnega zdravljenja, kot je opisano spodaj v preglednici 1.

Ertugliflozin

Varnost in prenašanje ertugliflozina so preučili v 7 s placebom ali učinkovino nadzorovanih študijah pri skupno 3409 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli 5 mg ali 15 mg ertugliflozina. Poleg tega so varnost in prenašanje ertugliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo preučili v študiji VERTIS CV (glejte poglavje 5.1). Ta je zajela skupno 5493 bolnikov, ki so prejeli 5 mg ali 15 mg ertugliflozina; izpostavljenost je povprečno trajala 2,9 leta.

Združena s placebom nadzorovana preskušanja

Prvotno oceno varnosti so izvedli v treh združenih 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih. Ertugliflozin so v enem preskušanju uporabili kot samostojno zdravljenje, v dveh preskušanjih pa kot dodatno zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Ti podatki odražajo izpostavljenost 1029 bolnikov ertugliflozinu s povprečnim trajanjem izpostavljenosti približno 25 tednov. Bolniki so prejeli 5 mg ertugliflozina (n = 519), 15 mg ertugliflozina (n = 510) ali placebo (n = 515) enkrat na dan.

Najpogostejše poročani neželeni učinki skozi celoten klinični program so bile okužbe sečil, vulvovaginalne glivične okužbe in druge glivične okužbe ženskih spolovil. Resna DKA se je pojavila redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu, znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom in učinkovino, in v času trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe sečil ^{†,1} vulvovaginalne glivične okužbe in druge glivične okužbe ženskih spolovil ^{*,†,1}
pogosti	kandidozni balanitis in druge glivične okužbe moških spolovil ^{*,†,1}
neznana pogostnost	nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) ^{*,b}
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	hipoglikemija ^{*,†,1} , zmanjšanje/pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^{*,2}
redki	DKA ^{*,†,1}
zelo redki	laktacidoza ^{*,2}
Bolezni živčevja	
pogosti	motnje okušanja ²
Žilne bolezni	
pogosti	hipovolemija ^{*,†,1}

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	gastrointestinalni simptomi §,2
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis ² , nenormalno delovanje jeter ²
Bolezni kože in podkožja	
zelo redki	eritem ² , pruritus ² , urtikarija ²
neznana pogostnost	izpuščaj ^{b,1}
Bolezni sečil	
pogosti	povečano uriniranje ^{¶,1}
občasni	disurija ¹ , zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije ^{†,1}
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	vulvovaginalni pruritus ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	žeja ^{#,1}
Preiskave	
pogosti	spremenjeni lipidi v serumu ^{b,1} , zvišanje hemoglobina ^{§,1} , zvišanje BUN ^{a,1}

¹ Neželeni učinki, povezani z ertugliflozinom.

² Neželeni učinki, povezani z metforminom.

* Glejte poglavje 4.4.

[†] Za dodatne informacije glejte podpoglavja spodaj.

§ Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, abdominalna bolečina in izguba apetita, nastopijo najpogosteje med uvedbo zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo.

¶ Vključuje polakisurijo, nujno potrebo po uriniranju, poliurijo, večje izločanje urina in nikturijo.

Vključuje žejo in polidipsijo.

^b Povprečne spremembe v odstotkih od izhodišča za 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina v primerjavi s placebom so znašale: za holesterol v lipoproteinih nizke gostote (LDL-C) 5,8 % oz. 8,4 % za ertugliflozin in 3,2 % za placebo, za celokupni holesterol 2,8 % oz. 5,7 % za ertugliflozin in 1,1 % za placebo, za holesterol v lipoproteinih visoke gostote (HDL-C) pa 6,2 % oz. 7,6 % za ertugliflozin in 1,9 % za placebo.

Mediana sprememb v odstotkih od izhodišča za 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina v primerjavi s placebom je znašala za trigliceride -3,9 % oz. -1,7 % za ertugliflozin in 4,5 % za placebo.

[§] Delež oseb z najmanj 1 povečanjem hemoglobina > 2,0 g/dl je bil večji v skupinah, v katerih so prejeli 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina (4,7 % oz. 4,1 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (0,6 %).

^a Delež oseb, pri katerih so se vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN - blood urea nitrogen) kadar koli zvišale za ≥ 50 % in bile > ZMN, je bil številčno večji v skupini, ki je prejela 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina (7,9 % oz. 9,8 %) glede na skupino, ki je prejela placebo (5,1 %).

^b Neželeni učinki so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Ertugliflozin

Hipovolemija

Ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo, kar lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna in neželene učinke, povezane s hipovolemijo. Po združenih podatkih iz s placebom nadzorovanih študij je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (dehidracija, posturalna omotica, predsinkopa, sinkopa, hipotenzija in ortostatska hipotenzija), majhna (< 2 %) in se med skupinami z

ertugliflozinom in placebom ni občutno razlikovala. V analizah podskupin širših združenih podatkov iz študij 3. faze so imele osebe z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², osebe stare ≥ 65 let in osebe na diuretikih v skupinah z ertugliflozinom večjo pojavnost hipovolemije kot v primerjalni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Med osebami z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² je bila pojavnost v skupini s 5 mg ertugliflozina 5,1 %, v skupini s 15 mg ertugliflozina 2,6 % in v primerjalni skupini 0,5 %, med osebami z eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² pa so bile pojavnosti 6,4 % v skupini s 5 mg ertugliflozina, 3,7 % v skupini s 15 mg ertugliflozina in 0 % v primerjalni skupini.

Hipoglikemija

V združenih s placebom nadzorovanih študijah je bila pojavnost dokumentirane hipoglikemije pri ertugliflozinu v odmerku 5 mg in 15 mg povečana (5 % in 4,5 %) v primerjavi s placebom (2,9 %). V tej populaciji je bila pojavnost hude hipoglikemije v vseh skupinah 0,4 %. Če so ertugliflozin uporabili kot samostojno zdravljenje, je bila pojavnost hipoglikemičnih dogodkov v obeh skupinah z ertugliflozinom 2,6 % in 0,7 % v skupini s placebom. Če so ga uporabili kot dodatek k metforminu, je bila pojavnost hipoglikemičnih dogodkov v skupini s 5 mg ertugliflozina 7,2 %, v skupini s 15 mg ertugliflozina 7,8 % in v skupini s placebom 4,3 %.

Če so ertugliflozin dodali k metforminu in ga primerjali s sulfonilsečnino, je bila pojavnost hipoglikemij pri sulfonilsečnini večja (27 %) kot pri ertugliflozinu (5,6 % pri 5 mg ertugliflozina in 8,2 % pri 15 mg ertugliflozina).

V podštudijah VERTIS CV je bila po dodatku ertugliflozina insulinu (z metforminom ali brez njega) pojavnost dokumentirane hipoglikemije s 5 mg ertugliflozina 39,4 %, s 15 mg ertugliflozina 38,9 % in s placebom 37,5 %. Po dodatku ertugliflozina sulfonilsečnini je bila pojavnost hipoglikemije s 5 mg ertugliflozina 7,3 %, s 15 mg ertugliflozina 9,3 % in s placebom 4,2 %. Po dodatku ertugliflozina metforminu in sulfonilsečnini je bila pojavnost hipoglikemije s 5 mg ertugliflozina 20 %, s 15 mg ertugliflozina 26,5 % in s placebom 14,5 %.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, ki so kot osnovno zdravilo uporabljali insuline, sulfonilsečnine ali meglitinide, je bil delež dokumentiranih hipoglikemij pri 5 mg ertugliflozina 36 %, pri 15 mg ertugliflozina 27 % in pri placebo 36 % (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Diabetična ketoacidoza

V študiji VERTIS CV so ketoacidozo ugotovili pri 19 (0,3 %) bolnikih, ki so prejeli ertugliflozin, in pri 2 (0,1 %) bolnikih, ki sta prejela placebo. V sedmih drugih kliničnih preskušanjih 3. faze v programu razvoja ertugliflozina so ketoacidozo ugotovili pri 3 (0,1 %) bolnikih, ki so prejeli ertugliflozin, in pri 0 (0 %) bolnikih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije in z ledvicami povezani dogodki
Uvodno zvišanje povprečnega kreatinina in zmanjšanje povprečne eGFR pri bolnikih, zdravljenih z ertugliflozinom, je bilo med neprekinjenim zdravljenjem na splošno prehodno. Bolniki z zmerno okvaro ledvic v izhodišču so imeli večje povprečne spremembe, ki se po 26 tednih niso vrstile na izhodišče; te spremembe so izginile po prenehanju zdravljenja.

V študiji VERTIS CV je bilo zdravljenje z ertugliflozinom povezano z začetnim zmanjšanjem povprečne eGFR (6. teden za -2,7 ml/min/1,73 m² s 5 mg ertugliflozina, za -3,8 ml/min/1,73 m² s 15 mg ertugliflozina in za -0,4 ml/min/1,73 m² s placebom), nato je sledila vrnitev k izhodiščni vrednosti. Dolgoročno je bilo nadaljnje zdravljenje z ertugliflozinom povezano s počasnejšim upadanjem eGFR v primerjavi s placebom (do 260. tedna).

V celotni populaciji študije VERTIS CV je bila pojavnost z ledvicami povezanih neželenih učinkov (npr. akutne poškodbe ledvic, okvare ledvic, akutne prerenalne odpovedi) 4,2 % med bolniki, ki so prejeli 5 mg ertugliflozina, 4,3 % med bolniki, ki so prejeli 15 mg ertugliflozina in 4,7 % med bolniki, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z eGFR od 30 do manj kot 60 ml/min/1,73 m² pa je bila pojavnost 9,7 % med bolniki, ki so prejeli 5 mg ertugliflozina, 10 % med bolniki, ki so prejeli 15 mg ertugliflozina in 10,2 % med bolniki, ki so prejeli placebo.

Glivične okužbe spolovil

V združenih podatkih iz treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj so se glivične okužbe ženskih spolovil (npr. genitalna kandidiaza, genitalna glivična okužba, okužba nožnice, vulvitis, vulvovaginalna kandidiaza, vulvovaginalna glivična okužba, vulvovaginitis) pojavile pri 9,1 % žensk, ki so prejemale 5 mg ertugliflozina, pri 12 % žensk, ki so prejemale 15 mg ertugliflozina, in pri 3 % tistih, ki so prejemale placebo. Delež prenehanja uporabe zdravila zaradi glivičnih okužb spolovil je bil pri ženskah, ki so prejemale ertugliflozin, 0,6 % in pri ženskah, ki so prejemale placebo, 0 % (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi istih združenih podatkov so se glivične okužbe spolovil pri moških (npr. kandidozni balanitis, balanopostitis, okužba spolovil, glivična okužba spolovil) pojavile pri 3,7 % moških, zdravljenih s 5 mg ertugliflozina, 4,2 % moških, zdravljenih s 15 mg ertugliflozina in 0,4 % moških, zdravljenih s placebom. Glivične okužbe spolovil pri moških so bile pogostejše pri neobrezanih moških. Delež prenehanj uporabe zdravila zaradi glivičnih okužb spolovil je bil pri moških, ki so prejemali ertugliflozin, 0,2 % in pri moških, ki so prejemali placebo, 0 %. V redkih primerih so poročali o fimozii in včasih je bila izvedena cirkumcizija (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

V študiji VERTIS CV so se okužbe sečil pojavile pri 12,2 % bolnikov, ki so prejemali 5 mg ertugliflozina, pri 12 % bolnikov, ki so prejemali 15 mg ertugliflozina in pri 10,2 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Pojavnost resnih okužb sečil je bila s 5 mg ertugliflozina 0,9 %, s 15 mg ertugliflozina 0,4 % in s placebom 0,8 %.

V 7 drugih kliničnih preskušanjih 3. faze v programu razvoja ertugliflozina je bila pojavnost okužb sečil s 5 mg ertugliflozina 4 %, s 15 mg ertugliflozina 4,1 % in s placebom 3,9 %. Večina dogodkov je bila blagih ali zmernih, poročali niso o nobenem resnem primeru.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Segluromet je treba uporabiti običajne podporne ukrepe (npr. odstraniti neabsorbirano vsebino iz prebavil, uvesti klinični nadzor, vključno z elektrokardiogramom, in podporno zdravljenje), kot narekuje bolnikovo klinično stanje.

Ertugliflozin

Enkratni peroralni odmerki ertugliflozina do 300 mg in večkratni odmerki do 100 mg na dan 2 tedna pri zdravih osebah niso pokazali nobenih toksičnih učinkov. Možnih akutnih simptomov in znakov prevelikega odmerjanja niso ugotovili. Odstranjevanje ertugliflozina s hemodializo ni raziskano.

Metformin

Prišlo je do prevelikega odmerjanja metforminijevega klorida, ki je vključevalo zaužitje količin nad 50 g. O hipoglikemiji so poročali v približno 10 % primerov, vendar vzročna povezanost z metforminijevim kloridom ni bila ugotovljena. O laktacidozi so poročali v približno 32 % primerov prevelikega odmerjanja metformina (glejte poglavje 4.4). Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Metformin se dializira in ima v dobrih hemodinamskih pogojih očistek do 170 ml/min. Hemodializa je zato lahko koristna za odstranitev nakopičenega metformina pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na preveliko odmerjanje metformina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov;
Oznaka ATC: A10BD23

Mehanizem delovanja

Zdravilo Segluromet je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin s komplementarnima mehanizmoma delovanja, namenjena izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: ertugliflozina, zaviralca SGLT2, in metforminijevega klorida, ki spada v razred bigvanidov.

Ertugliflozin

SGLT2 je glavni prenašalec, odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerulnega filtrata nazaj v krvni obtok. Ertugliflozin je močan selektiven in reverzibilen zaviralec SGLT2. Z zaviranjem SGLT2 ertugliflozin zmanjša ledvično reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža ledvični prag za glukozo ter tako poveča izločanje glukoze v urinu.

Metformin

Metformin je antihiperglikemična učinkovina, ki pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 izboljša toleranco za glukozo z znižanjem bazalne in postprandialne koncentracije glukoze v plazmi. Farmakološki mehanizmi njegovega delovanja se razlikujejo od drugih razredov peroralnih antihiperglikemičnih zdravil. Metformin zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, zmanjša absorpcijo glukoze v črevesu in izboljša občutljivost za insulin z izboljšanjem perifernega privzema in izrabe glukoze. V nasprotju s sulfonilsečninami metformin tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot tudi pri zdravih osebah ne povzroča hipoglikemije, razen v posebnih okoliščinah (glejte poglavje 4.5), in ne povzroča hiperinsulinemije. Med zdravljenjem z metforminom izločanje insulina ostane nespremenjeno, medtem ko se koncentracija insulina na tešče in celodnevni odziv insulina v plazmi lahko dejansko zmanjšata.

Farmakodinamični učinki

Ertugliflozin

Izločanje glukoze v urinu in količina urina

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so po uporabi enega ali več odmerkov ertugliflozina opazili od odmerka odvisno povečanje količine v urinu izločene glukoze. Modeliranje odmerka glede na odziv kaže, da odmerka 5 mg in 15 mg ertugliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzročita skoraj maksimalno izločanje glukoze v urinu (UGE - urinary glucose excretion) in dosežeta 87 % (odmerek 5 mg) in 96 % (odmerek 15 mg) maksimalnega zavrta.

Klinična učinkovitost in varnost

Izboljšanje urejenosti glikemije ter zmanjšanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti sta sestavna dela zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Urejenost glikemije

Glikemično učinkovitost in varnost ertugliflozina v kombinaciji z metforminom so preučevali v 4 multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom ali primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih študijah 3. faze, ki so vključevale 3643 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. V teh 4 študijah je bila rasna porazdelitev naslednja: od 66,2 % do 80,3 % je bilo belcev, od 10,6 % do 20,3 % Azijcev, od 1,9 % do 10,3 % črncev in od 4,5 do 7,4 % drugih. Latinoameričani so predstavljali od

15,6 % do 34,5 % populacije. Povprečna starost bolnikov v teh 4 študijah je bila od 55,1 do 59,1 leta (razpon od 21 do 86 let); 15,6 % do 29,9 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let in od 0,6 % do 3,8 % ≥ 75 let.

Ertugliflozin kot dodatek h kombiniranemu zdravljenju z metforminom

Skupno 621 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih z metforminom v obliki samostojnega zdravljenja (≥ 1500 mg/dan), je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični 26-tedenski s placebom nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina v kombinaciji z metforminom. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 5 mg ertugliflozina, 15 mg ertugliflozina ali placebo enkrat na dan kot dodatek nadaljevanja osnovnega zdravljenja z metforminom (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Rezultati s placebom nadzorovane študije ertugliflozina v kombinaciji z metforminom po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 207	n = 205	n = 209
Izhodišče (povprečje)	8,1	8,1	8,2
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Telesna masa (kg)	n = 207	n = 205	n = 209
Izhodišče (povprečje)	84,9	85,3	84,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LS – least squares), prilagojena za čas, predhodna antihiperglikemična zdravila, izhodiščno eGFR, randomizacijski stratum glede na menopavzalno stanje in interakcijo med časom in zdravljenjem

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

[§] $p < 0,001$ v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Faktorska študija z ertugliflozinom in sitagliptinom kot dodatkom h kombiniranemu zdravljenju z metforminom

Skupno 1233 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični 26-tedenski, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina 5 mg ali 15 mg v kombinaciji s 100 mg sitagliptina v primerjavi z vsako posamezno komponento. Bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejene s samostojnim zdravljenjem z metforminom (≥ 1500 mg/dan) so randomizirali v eno od petih skupin z aktivnim zdravljenjem: ertugliflozin 5 mg ali 15 mg, sitagliptin 100 mg ali sitagliptin 100 mg v kombinaciji s 5 mg ali 15 mg ertugliflozina enkrat na dan ob hkratnem nadaljevanju osnovnega zdravljenja z metforminom (glejte Preglednico 3).

Preglednica 3: Rezultati faktorske študije z ertugliflozinom in sitagliptinom kot dodatkom kombiniranemu zdravljenju z metforminom v primerjavi s posameznimi sestavinami samimi po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	n = 250	n = 248	n = 247	n = 243	n = 244
Izhodišče (povprečje)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Razlika v primerjavi s sitagliptinom ertugliflozinom 5 mg ertugliflozinom 15 mg (povprečje LS [†] , 95 % IZ)				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3) -0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3) -0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Telesna masa (kg)	n = 250	n = 248	n = 247	n = 243	n = 244
Izhodišče (povprečje)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Razlika v primerjavi s sitagliptinom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] p < 0,001 v primerjavi s kontrolno skupino

[§] p < 0,001 v primerjavi z ustreznim odmerkom ertugliflozina ali sitagliptina (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Ertugliflozin kot dodatek h kombiniranemu zdravljenju z metforminom in sitagliptinom

Skupno 463 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih s kombinacijo metformina (≥ 1500 mg/dan) in 100 mg sitagliptina enkrat na dan, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, 26-tedenski, s placebom nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg ali placebo enkrat na dan kot dodatek k osnovnemu zdravljenju z metforminom in sitagliptinom (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Rezultati študije dodatka ertugliflozina v kombinaciji z metforminom in sitagliptinom po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 156	n = 153	n = 153
Izhodišče (povprečje)	8,1	8,0	8,0
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Telesna masa (kg)	n = 156	n = 153	n = 153
Izhodišče (povprečje)	87,6	86,6	86,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, predhodna antihiperglikemična zdravila, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

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

[§] $p < 0,001$ v primerjavi s placebom (na podlagi prilagojenih primerjav razmerij obetov iz logistične regresije in z multiplo imputacijo za vrednosti manjkajočih podatkov)

Z učinkovino nadzorovana študija ertugliflozina v primerjavi z glimepiridom kot dodatkom h kombiniranemu zdravljenju z metforminom

Skupno 1326 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih z metforminom v obliki samostojnega zdravljenja, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, 52-tedenski, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina v kombinaciji z metforminom. Te bolnike, ki so prejeli metformin v obliki monoterapije (≥ 1500 mg/dan), so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg ali glimepirid enkrat na dan kot dodatek nadaljevanju osnovnega zdravljenja z metforminom. Glimepirid so uvedli v odmerku 1 mg/dan in so ga povečevali do največjega odmerka 6 ali 8 mg/dan (odvisno od največjega odobrenega odmerka v posamezni državi) ali do največjega toleriranega odmerka, ali pa so ga zmanjševali za preprečitev ali obvladanje hipoglikemije. Povprečni dnevni odmerek glimepirida je bil 3 mg (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Rezultati s primerjalno učinkovino nadzorovane študije za primerjavo ertugliflozina in glimepirida kot dodatka k zdravljenju pri bolnikih, neustrezno urejenih z metforminom, po 52 tednih*

	ertugliflozin	ertugliflozin	glimepirid
HbA1c (%)	n = 448	n = 440	n = 437
Izhodišče (povprečje)	7,8	7,8	7,8
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Razlika v primerjavi z glimepiridom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Telesna masa (kg)	n = 448	n = 440	n = 437
Izhodišče (povprečje)	87,9	85,6	86,8
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Razlika v primerjavi z glimepiridom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, predhodna antihiperglikemična zdravila, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem.

[‡] Neinferiornost je potrjena, če je zgornja meja dvostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) za povprečno razliko manj kot 0,3 %.

[§] p < 0,001 v primerjavi z glimepiridom

Ertugliflozin kot dodatek za kombinirano zdravljenje z insulinom (z metforminom ali brez njega)

Študija VERTIS CV je vključevala 18-tedensko randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano podštudijo glikemije. Ta je zajela 1065 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo z neustrezno urejeno glikemijo (hemoglobin A1c [HbA1c] med 7 % in 10,5 %), ki so kot osnovno zdravljenje prejeli ≥ 20 enot insulina na dan (59 % bolnikov je prejelo tudi ≥ 1500 mg metformina na dan). Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 5 mg ertugliflozina, 15 mg ertugliflozina ali placebo enkrat na dan (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Rezultati študije z dodatkom ertugliflozina v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez njega) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po 18 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 348	n = 370	n = 347
Izhodišče (povprečje)	8,4	8,4	8,4
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Telesna masa (kg)	n = 348	n = 370	n = 347
Izhodišče (povprečje)	93,8	92,1	93,3
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, insulinski stratum, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

[§] $p < 0,001$ v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije in z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Ertugliflozin kot dodatek za kombinirano zdravljenje z metforminom in sulfonilsečnino

Študija VERTIS CV je vključevala 18-tedensko randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano podštudijo glikemije. Ta je zajela 330 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo z neustrezno urejeno glikemijo (HbA1c med 7 % in 10,5 %), ki so kot osnovno zdravljenje prejeli ≥ 1500 mg metformina na dan in sulfonilsečnino. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 5 mg ertugliflozina, 15 mg ertugliflozina ali placebo enkrat na dan (glejte preglednico 7).

Preglednica 7: Rezultati študije z dodatkom ertugliflozina v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po 18 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 100	n = 113	n = 117
Izhodišče (povprečje)	8,4	8,3	8,3
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Telesna masa (kg)	n = 100	n = 113	n = 117
Izhodišče (povprečje)	92,1	92,9	90,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za čas, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] p < 0,001 v primerjavi s placebom

[§] p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Glukoza v plazmi na tešče

V treh s placebom nadzorovanih študijah je ertugliflozin povzročil statistično značilno znižanje glukoze v plazmi na tešče. Za ertugliflozin v odmerku 5 mg in 15 mg so bila za placebo korigirana znižanja glukoze v plazmi na tešče: 1,92 oz. 2,44 mmol/l kot samostojno zdravljenje, 1,48 oz. 2,12 mmol/l kot dodatek k metforminu in 1,40 oz. 1,74 mmol/l kot dodatek k metforminu in sitagliptinu.

Kombinacija ertugliflozina in sitagliptina je ob osnovnem zdravljenju z metforminom znižala glukozo v plazmi na tešče značilno bolj kot sitagliptin ali ertugliflozin sama. Kombinacija ertugliflozina v odmerku 5 mg oz. 15 mg in sitagliptina je povzročila dodatno znižanje glukoze v plazmi na tešče za 0,46 oz. 0,65 mmol/l v primerjavi s samim ertugliflozinom in za 1,02 oz. 1,28 mmol/l v primerjavi s samim sitagliptinom.

Učinkovitost pri bolnikih z izhodiščnim HbA1c ≥ 9 %

V študiji ertugliflozina v kombinaciji z metforminom pri bolnikih z izhodiščnim HbA1c od 7 do 10,5 % sta bili za placebo korigirani znižanji HbA1c v podskupini bolnikov z izhodiščnim HbA1c ≥ 9 % s 5 mg ertugliflozina 1,31 % in s 15 mg ertugliflozina 1,43 %.

V študiji pri bolnikih z nezadostno nadzorovano hiperglikemijo ob zdravljenju z metforminom z izhodiščnim HbA1c od 7,5 do 11 % je med podskupino bolnikov z izhodiščnim HbA1c ≥ 10 % kombinacija ertugliflozina 5 mg oz. 15 mg s sitagliptinom zmanjšala HbA1c za 2,35 % oz. 2,66 % v primerjavi z 2,10 %, 1,30 % oz. 1,82 % za ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg oz. sitagliptin uporabljenih samostojno.

Krvni tlak

Ertugliflozin, kot dodatek k metforminu, je v odmerku 5 mg povzročil statistično značilno s placebom korigirano znižanje sistoličnega krvnega tlaka (SBP - systolic blood pressure) za 3,7 mmHg in v odmerku 15 mg za 4,5 mmHg. Kot dodatek k metforminu in sitagliptinu je ertugliflozin v odmerku

5 mg povzročil statistično značilno s placebom korigirano znižanje SBP za 2,9 mmHg in v odmerku 15 mg za 3,9 mmHg.

V 52-tedenski, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji, so bila v primerjavi z glimepiridom znižanja SBP od izhodišča za ertugliflozin 5 mg 2,2 mmHg, za ertugliflozin 15 mg pa 2,8 mmHg, med tem ko je bilo pri osebah, ki so prejemale glimepirid, zvišanje SBP od izhodišča 1,0 mmHg.

Analiza podskupine

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z ertugliflozinom v kombinaciji z metforminom, so klinično pomembna zmanjšanja HbA1c opazili pri podskupinah, opredeljenih glede na starost, spol, raso, etnično pripadnost, geografsko področje, indeks telesne mase (ITM) v izhodišču, HbA1c v izhodišču in trajanje sladkorne bolezni tipa 2.

Srčno-žilni izidi

Vpliv ertugliflozina na srčno-žilno tveganje pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo so preučili v študiji VERTIS CV, multicentričnem, multinacionalnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, z dogodki vodenem preskušanju. V študiji so primerjali tveganje za hujši neželen srčno-žilni dogodek (MACE - major adverse cardiovascular event) med uporabo ertugliflozina ali placeba; eden ali drugi sta bila dodana standardnemu zdravljenju sladkorne bolezni in aterosklerotične srčno-žilne bolezni in uporabljana sočasno s tem zdravljenjem.

Skupno je bilo randomiziranih 8246 bolnikov (placebo $n = 2747$, ertugliflozin 5 mg $n = 2752$, ertugliflozin 15 mg $n = 2747$); mediano spremljanje je trajalo 3 leta. Povprečna starost je bila 64 let in približno 70 % je bilo moških.

Vsi bolniki v študiji so imeli na začetku neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 (HbA1c 7 % ali več). Povprečno trajanje sladkorne bolezni tipa 2 je bilo 13 let, povprečni izhodiščni HbA1c je bil 8,2 % in povprečna eGFR je bila 76 ml/min/1,73 m². Izhodiščno so bolniki prejemali eno (32 %) ali več (67 %) antidiabetičnih zdravil, vključno z metforminom (76 %), insulinom (47 %), sulfonilsečninami (41 %), zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) (11 %) in agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) (3 %).

Skoraj vsi bolniki (99 %) so imeli v izhodišču ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno bolezen. Približno 24 % bolnikov je imelo v anamnezi srčno popuščanje. Primarni opazovani dogodek v študiji VERTIS CV je bil čas do prvega pojava MACE (srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida).

Ertugliflozin je bil glede MACE neinferioren placebo (glejte preglednico 8). Rezultati za posamezni 5 mg in 15 mg odmerki so se skladali z rezultati za kombinirane skupine odmerkov.

Pri bolnikih, ki so prejemali ertugliflozin, je bil delež sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja manjši kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 8 in sliko 1).

Preglednica 8: Analiza MACE in njegovih komponent ter sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja v študiji VERTIS CV*

Opazovani dogodek [†]	placebo (n = 2747)		Ertugliflozin (n = 5499)		Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (IZ) [‡]
	n (%)	Delež dogodkov (na 100 oseb-let)	n (%)	Delež dogodkov (na 100 oseb-let)	
MACE (SŽ smrt, MI brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
MI brez smrtnega izida	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Možganska kap brez smrtnega izida	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
SŽ smrt	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

n = število bolnikov, IZ = interval zaupanja, SŽ = srčno-žilna, MI = miokardni infarkt

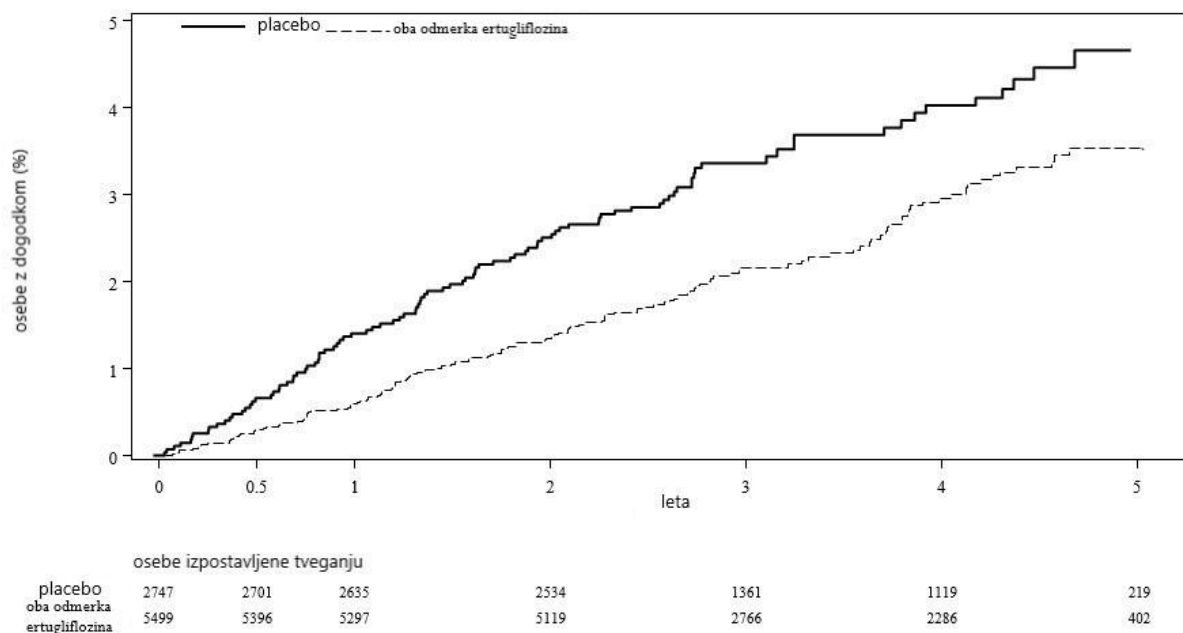
* nabor za analizo z-namenom-zdravljenja

[†] MACE so ocenjevali pri osebah, ki so vzele vsaj en odmerek študijskega zdravila; pri osebah, ki so prenehale jemati študijsko zdravilo pred koncem študije, so bili dogodki, ki so se pojavili več kot 365 dni po zadnjem odmerku študijskega zdravila, krnjeni. Druge opazovane dogodke so ocenili na podlagi vseh randomiziranih oseb ter dogodkov, ki so se pojavili kadar koli po prvem odmerku študijskega zdravila in do datuma zadnjega stika. Za vsak opazovani dogodek je bilo analizirano skupno število prvih dogodkov.

[‡] za MACE je prikazan 95,6 % IZ, za druge opazovane dogodke je prikazan 95 % IZ

[#] statistična značilnost ni ocenjena, ker ni bila del v naprej določenega postopka zaporednega testiranja

Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Segluromet za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Segluromet

Pokazalo se je, da je zdravilo Segluromet bioekvivalentno sočasni uporabi ustreznih odmerkov tablet ertugliflozina in metformina.

Ertugliflozin

Splošni uvod

Farmakokinetika ertugliflozina je pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobna. Med uporabo 5 mg ertugliflozina enkrat na dan je bila v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna plazemska AUC 398 ng•h/ml in C_{max} 81 ng/ml, med uporabo 15 mg ertugliflozina enkrat na dan pa sta bili ti vrednosti 1193 ng•h/ml in 268 ng/ml. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4 do 6 dneh uporabe ertugliflozina enkrat na dan. Ertugliflozin ne kaže od časa odvisne farmakokinetike in ima po večkratnem odmerjanju od 10- do 40-odstotno kopičenje v plazmi.

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 5 mg ali 15 mg ertugliflozina na tešče se največja koncentracija ertugliflozina v plazmi (mediani čas do največje koncentracije v plazmi [t_{max}]) pojavi 1 uro po odmerku. C_{max} in AUC ertugliflozina v plazmi se po enkratnih odmerkih od 0,5 mg do 300 mg in večkratnih odmerkih od 1 mg do 100 mg povečujeta sorazmerno odmerku. Absolutna peroralna biološka uporabnost ertugliflozina po uporabi odmerka 15 mg je približno 100 %.

Uporaba ertugliflozina z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in zelo kaloričnim obrokom v primerjavi z uporabo na tešče zmanjša C_{max} ertugliflozina za 29 % in podaljša njegov t_{max} za 1 uro, ne spremeni pa AUC. Opaženi vpliv hrane na farmakokinetiko ertugliflozina ne velja za klinično

pomembnega in ertugliflozin se lahko jemlje s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih 3. faze so ertugliflozin uporabljali ne glede na obroke.

Vplivi obroka z visoko vsebnostjo maščob na farmakokinetiko ertugliflozina in metformina v obliki tablet zdravila Segluromet so bili podobni tistim, o katerih so poročali za posamezne tablete. Hrana ni pomembno vplivala na AUC_{inf} ertugliflozina ali metformina, a je v primerjavi s stanjem na tešče zmanjšala povprečno C_{max} ertugliflozina za približno 41 % in povprečno C_{max} metformina za približno 29 %.

Ertugliflozin je substrat prenašalcev p-glikoproteina in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve ertugliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski uporabi odmerka je 86 l. Vezava ertugliflozina na beljakovine v plazmi je 93,6-odstotna in je neodvisna od koncentracije ertugliflozina v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Razmerje koncentracij ertugliflozina med krvjo in plazmo je 0,66.

Ertugliflozin ni substrat organskih anionskih prenašalcev (OAT1, OAT3), organskih kationskih prenašalcev (OCT1, OCT2) ali organskih anionskih prenašalnih polipeptidov (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformacija

Presnova je primarni mehanizem očistka ertugliflozina. Glavna presnovna pot ertugliflozina je O-glukuronidacija z UGT1A9 in UGT2B7, pri čemur nastaneta glukuronida, ki v klinično pomembnih koncentracijah nista farmakološko aktivna. Presnova ertugliflozina s CYP (oksidativna presnova) je minimalna (12 %).

Izločanje

Povprečni sistemski plazemski očistek po intravenski uporabi odmerka 100 µg je bil 11 l/h. Povprečni eliminacijski razpolovni čas pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic, ocenjen na podlagi populacijske farmakokinetične analize, je bil 17 ur. Po uporabi peroralne raztopine [^{14}C]-ertugliflozina pri zdravih osebah se je v blatu izločilo približno 41 % z zdravilom povezane radioaktivnosti in v urinu približno 50 %. Kot nespremenjeni ertugliflozin se je v urinu izločilo le 1,5 % uporabljenega odmerka, v blatu pa 34 % uporabljenega odmerka, kar je verjetno posledica izločanja glukuronidnih presnovkov v žolču in poznejše hidrolize teh v matično spojino.

Posebne populacije

Okvara ledvic

V klinični farmakološki študiji 1. faze so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (določeno glede na eGFR) v primerjavi osebami z normalnim delovanjem ledvic po uporabi enkratnega odmerka 15 mg ertugliflozina ugotovili povprečno $\leq 1,7$ -kratno povečanje AUC ertugliflozina. To povečanje AUC ertugliflozina ne velja za klinično pomembno. Med skupinami z različnim delovanjem ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v C_{max} ertugliflozina. 24-urno izločanje glukoze v urinu se je z napredujočo stopnjo okvare ledvic zmanjševalo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvaro ledvic niso ugotovili vpliva na vezavo ertugliflozina na beljakovine v plazmi.

Okvara jeter

Zmerna okvara jeter (na podlagi lestvice po Child-Pugh-u) ni povečala izpostavljenosti ertugliflozinu. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter se je AUC ertugliflozina zmanjšala za približno 13 % in njegova C_{max} za približno 21 %. To zmanjšanje izpostavljenosti ertugliflozinu ne velja za klinično pomembno. Kliničnih izkušenj pri bolnikih z okvaro jeter v razredu C po Child-Pugh-u (huda

okvara) ni. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter niso ugotovili vpliva na vezavo ertugliflozina na beljakovine v plazmi.

Pediatrična populacija

Študij z ertugliflozinom pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Vpliv starosti, telesne mase, spola in rase

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, telesna masa, spol in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ertugliflozina.

Medsebojno delovanje zdravil

Ocena ertugliflozina in vitro

V študijah *in vitro* ertugliflozin in ertugliflozinovi glukuronidi niso zavirali ali deaktivirali CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ali 3A4 in niso inducirali CYP 1A2, 2B6 ali 3A4. Ertugliflozin in njegovi glukuronidi *in vitro* niso zavirali aktivnosti UGT 1A6, 1A9 ali 2B7. Ertugliflozin je bil pri večjih koncentracijah, ki niso klinično pomembne, šibek zaviralec UGT 1A1 in 1A4 *in vitro*. Ertugliflozinovi glukuronidi nimajo vpliva na te izoforme. V splošnem ni verjetno, da bi ertugliflozin vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo z delovanjem teh encimov.

Ertugliflozin ali njegovi glukuronidi ne zavirajo pomembno prenašalcev P-glikoproteina, OCT2, OAT1 ali OAT3 ali prenašalnih polipeptidov OATP1B1 in OATP1B3 v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro*. V splošnem ni verjetno, da bi ertugliflozin vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati teh prenašalcev.

Metformin

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost tablet metforminijevega klorida v odmerku 500 mg, uporabljenih na tešče, je približno 50 do 60 %. V študijah, v katerih so uporabili enkratne peroralne odmerke v obliki tablet z od 500 mg do 1500 mg in od 850 mg do 2550 mg metforminijevega klorida, se je pokazalo, da ob naraščanju odmerka ni sorazmernosti z odmerkom, kar je bolj posledica manjše absorpcije kot spremenjenega izločanja. Pri uporabi običajnih kliničnih odmerkov in običajnem razporedu odmerjanja tablet metforminijevega klorida je koncentracija metformina v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah in je na splošno $< 1 \mu\text{g/ml}$. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih metformina največja koncentracija metformina v plazmi niti ob največjih odmerkih ni presegla $5 \mu\text{g/ml}$.

Hrana zmanjša obseg in rahlo upočasni absorpcijo metformina, kar se kaže s približno 40 % manjšo povprečno C_{max} , 25 % manjšo AUC in 35-minutnim podaljšanjem t_{max} , če se ena tableta metformina v odmerku 850 mg uporabi s hrano v primerjavi s tableto iste jakosti, uporabljene na tešče. Klinični pomen teh zmanjšanj ni znan.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve (V/F) metformina po enkratnih peroralnih odmerkih 850 mg metforminijevega klorida v tabletah je bil v povprečju $654 \pm 358 \text{ l}$. Vezava metformina na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri človeku niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek je približno 3,5-krat večji od očistka kreatinina, kar kaže, da je tubularna sekrecija glavna pot izločanja metformina. Po peroralni uporabi se približno 90 % absorbiranega metformina izloči skozi ledvice v prvih 24 urah, s plazemskim eliminacijskim razpolovnim časom približno 6,2 ure.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic se sorazmerno z zmanjšanjem eGFR razpolovni čas metformina v plazmi in krvi podaljša, ledvični očistek pa se zmanjša (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z insuficienco jeter niso izvedli farmakokinetičnih študij metformina.

Vpliv starosti, telesne mase, spola in rase

Maloštevilni podatki nadzorovanih farmakokinetičnih študij metformina pri zdravih starejših osebah v primerjavi z zdravimi mladimi osebami kažejo manjši celotni plazemski očistek metformina, daljši razpolovni čas in večjo C_{max} . Na podlagi teh podatkov se zdi, da se farmakokinetika metformina spreminja s starostjo predvsem zaradi spremenjenega delovanja ledvic.

Pri analizi vpliva spola se farmakokinetični parametri metformina med zdravimi osebami in osebami s sladkorno boleznijo tipa 2 niso pomembno razlikovali. Podobno je bil v nadzorovanih kliničnih študijah pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 primerljiv antihiperglikemični učinek metformina pri moških in ženskah.

Študij farmakokinetičnih parametrov metformina glede na raso niso izvedli. V nadzorovanih kliničnih študijah metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je bil antihiperglikemični učinek pri belcih ($n = 249$), črncih ($n = 51$) in Latinoameričanih ($n = 24$) primerljiv.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Ertugliflozin

Študije toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov so izvedli pri miših (do 13 tednov), podganah (do 26 tednov) in psih (do 39 tednov). Znake toksičnosti, ki so bili ocenjeni kot neželeni, so na splošno opazili pri izpostavljenostih, večjih ali enakih 77-kratniku izpostavljenosti nevezanemu zdravilu (AUC) pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – maximum recommended human dose) 15 mg/dan. Večina toksičnih učinkov se je skladala s farmakologijo, povezano z izgubljanjem glukoze v urinu, in je vključevala: zmanjšanje telesne mase in telesnega maščevja, večje uživanje hrane, diarejo, dehidracijo, znižanje glukoze v serumu in zvišanje drugih serumskih parametrov, ki odražajo večjo presnovo beljakovin, glukoneogenezo in neravnovesje elektrolitov ter spremembe v zvezi z urinom, kot so poliurija, glikozurija in kalciurija. Z glikozurijo in/ali kalciurijo povezane mikroskopske spremembe so opazili le pri glodalcih in so vključevale dilatacijo ledvičnih tubulov, hipertrofijo glomerulozne cone v nadledvičnih žlezah (podgane) in porast trabekularne kostnine (podgane). Pri psih med izpostavljenostjo, ki je bila 379-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu (AUC) pri človeku ob MRHD 15 mg/dan, razen bruhanja niso ugotovili neželenih toksičnih učinkov.

Kancerogenost

Ertugliflozin

V 2-letni študiji kancerogenosti na miših so živalim ertugliflozin dajali po peroralni sondi v odmerkih 5, 15 in 40 mg/kg/dan. V odmerkih do 40 mg/kg/dan (to je na podlagi AUC približno 41-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan) niso ugotovili z ertugliflozinom povezanih neoplastičnih učinkov. V 2-letni študiji kancerogenosti na podganah so živalim ertugliflozin dajali po peroralni sondi v odmerkih 1,5, 5 in 15 mg/kg/dan. Med neoplastičnimi učinki, povezanimi z ertugliflozinom, je bila večja pojavnost benignih feokromocitomov nadledvične sredice pri podganih samcih ob odmerku 15 mg/kg/dan. Ta izsledek so pripisali malabsorpciji ogljikovih hidratov, ki je spremenila homeostazo kalcija, in ni veljal za pomembnega, kar zadeva tveganje za človeka. Raven brez opaženega učinka (NOEL – no-observed-effect level) za novotvorbe je bila 5 mg/kg/dan (to je približno 16-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan).

Metformin

Dolgotrajne študije kancerogenosti so izvedli na podganah v odmerkih do vključno 900 mg/kg/dan (trajanje odmerjanja 104 tedne) in pri miših v odmerkih do vključno 1500 mg/kg/dan (trajanje odmerjanja 91 tednov). Oba odmerka sta na podlagi primerjav telesne površine približno 4-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka 2000 mg za človeka. Ne pri mišjih samcih ne pri samicah niso našli nobenih dokazov o kancerogenosti metformina. Podobno niso opazili tumorogenega potenciala metformina pri podganih samcih. Pri podganih samicah, ki so prejemale 900 mg/kg/dan, je bila večja pojavnost benignih stromalnih materničnih polipov.

Mutagenost

Ertugliflozin

Ertugliflozin ni bil v preizkusu mikrobne reverzne mutacije, citogenetskem preizkusu (človeški limfociti) *in vitro* in mikrojedrnem preizkusu *in vivo* niti mutagen niti klastogen, in sicer ne s presnovno aktivacijo in ne brez nje.

Metformin

V naslednjih testih *in vitro* ni bilo dokazov o mutagenem potencialu metformina: Amesov test (*S. typhimurium*), test genske mutacije (mišje limfomske celice) ali test kromosomskih aberacij (človeški limfociti). Rezultati mikrojedrnega testa *in vivo* pri miših so bili prav tako negativni.

Reprodukтивna toksičnost

Ertugliflozin

V študiji plodnosti in razvoja zarodka pri podganah so podgani samci in samice prejemali ertugliflozin v odmerkih 5, 25 in 250 mg/kg/dan. Pri odmerku 250 mg/kg/dan niso opazili vplivov na plodnost (gre za približno 386-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan na podlagi primerjave AUC). Ertugliflozin ni neugodno vplival na razvoj pri podganah in kuncih pri maternalni izpostavljenosti, ki je na podlagi AUC ustrezala 239-kratni (podgane) in 1069-kratni (kunci) izpostavljenosti pri človeku med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan. Pri maternalnih toksičnih odmerkih pri podganah (250 mg/kg/dan) so pri maternalni izpostavljenosti, ki je bila 510-kratnik izpostavljenosti med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan, opazili manjšo viabilnost plodov in večjo pojavnost visceralnih malformacij.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so ugotovili zmanjšano postnatalno rast in razvoj pri podganah, ki so dobivale ertugliflozin od 6. dne gestacije do 21. dne dojenja v odmerku $\geq$ 100 mg/kg/dan (ocenjeni 239-kratnik izpostavljenosti pri človeku med uporabo največjega kliničnega

odmerka 15 mg/dan na podlagi AUC). Spolno dozorevanje je bilo pri obeh spolih upočasnjeno pri odmerku 250 mg/kg/dan (ocenjeni 620-kratnik ob MRHD 15 mg/dan na podlagi AUC).

V primeru uporabe ertugliflozina pri podganjih mladičih od 21. do 90. postnatalnega dne (to obdobje razvoja ledvic ustreza poznemu drugemu in tretjemu mesecu nosečnosti pri človeku) so ugotovili večjo maso ledvic, razširitev ledvičnega meha in tubulov in mineralizacijo ledvičnih tubulov pri izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC 13-kratnik največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan. Pri izpostavljenosti, ki je bila na podlagi AUC 817-kratnik tiste ob MRHD 15 mg/dan, so opazili vplive na kosti (krajša dolžina stegenice, povečana trabekularna kost stegenice) in zapozneno puberteto. Vplivi na ledvice in kosti po 1-mesečnem obdobju okrevanja niso povsem izginili.

Metformin

Metformin v odmerkih do 600 mg/kg/dan, ki je na podlagi primerjave telesne površine približno trikratnik največjega priporočenega odmerka za človeka, ni vplival na plodnost podganjih samcev in samic. Metformin, uporabljen pri podganah in kuncih v odmerkih do 600 mg/kg/dan, ni neugodno vplival na razvoj. To predstavlja na podlagi primerjave telesne površine približno 2-kratno (podgane) in približno 6-kratno (kunci) izpostavljenost največjemu priporočenemu odmerku 2000 mg za človeka. Določanje koncentracije pri plodu je pokazalo delno placentno pregrado za metformin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

povidon K29-32 (E1201)
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (E1202)
natrijev lavrilsulfat (E487)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete in Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
karnauba vosek (E903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete in Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/PVC/PA/Alu pretisni omoti.

Pakiranja po 14, 28, 56, 60, 168, 180 in 196 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih ometih.

Pakiranja po 30 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih deljivih pretisnih ometih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. marec 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 9. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-piroglutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/001 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/002 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/003 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1265/004 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/005 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/006 (168 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/007 (180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/029 (196 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

segluromet 2,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

49 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/029

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

segluromet 2,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. IME ZDRAVILA

Segluromet 2,5 mg/850 mg tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/008 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/009 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/010 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1265/011 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/012 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/013 (168 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/014 (180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/030 (196 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

49 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/030

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

segluromet 2,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg

1. IME ZDRAVILA

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/015 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/016 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/017 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1265/018 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/019 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/020 (168 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/021 (180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/031 (196 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

segluromet 7,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

49 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/031

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

segluromet 7,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. IME ZDRAVILA

Segluromet 7,5 mg/850 mg tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/022 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/023 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/024 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1265/025 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/026 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/027 (168 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/028 (180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1265/032 (196 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ertugliflozin L-pirolglutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

49 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1265/032

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

segluromet 7,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg

1. IME ZDRAVILA

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Segluromet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Segluromet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Segluromet
3. Kako jemati zdravilo Segluromet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Segluromet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Segluromet in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Segluromet

Zdravilo Segluromet vsebuje dve različni učinkovini, imenovani ertugliflozin in metformin. Obe spadata v skupino zdravil, imenovanih "peroralni antidiabetiki". To so zdravila, ki se jemljejo skozi usta, za zdravljenje sladkorne bolezni.

- Ertugliflozin spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2).
- Metformin spada v skupino zdravil, imenovanih bigvanidi.

Za kaj uporabljamo zdravilo Segluromet

- Zdravilo Segluromet znižuje vrednosti krvnega sladkorja pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) s sladkorno boleznijo tipa 2.
- Pomaga lahko tudi pri preprečevanju srčnega popuščanja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.
- Zdravilo Segluromet se lahko uporablja namesto jemanja ertugliflozina in metformina v ločenih tabletah.
- Zdravilo Segluromet se lahko uporablja samostojno ali skupaj s kakšnimi drugimi zdravili za zniževanje krvnega sladkorja.
- Med jemanjem zdravila Segluromet se morate še naprej držati načrta prehrane in telesne aktivnosti.

Kako deluje zdravilo Segluromet

- Ertugliflozin deluje tako, da zavira beljakovino SGLT2 v ledvicah. To povzroči izločanje krvnega sladkorja v urin.
- Metformin deluje tako, da zmanjša nastajanje sladkorja (glukoze) v jetrih.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezensko stanje, pri katerem v telesu ne nastaja dovolj insulina ali pa insulin, ki v telesu nastane, ne deluje tako dobro, kot bi moral. To vodi do visokih vrednosti sladkorja v vaši krvi. V tem primeru lahko to povzroči resne zdravstvene težave, kot so bolezen srca, bolezen ledvic, slepota in slab pretok krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Segluromet

Ne jemljite zdravila Segluromet

- če ste alergični na ertugliflozin ali metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zelo zmanjšano delovanje ledvic ali potrebujete dializo.
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem.
- če imate hudo okužbo ali ste dehidrirani.
- če ste nedavno imeli srčni infarkt ali imate hude težave s krvnim obtokom, kot so "šok" ali težave pri dihanju.
- če imate težave z jetri.
- če uživate velike količine alkohola, bodisi redno bodisi občasno (prosimo, glejte poglavje "Zdravilo Segluromet skupaj z alkoholom").

Ne vzemite zdravila Segluromet, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Segluromet.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Segluromet lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom za nadaljnja navodila, če:

- imate znano genetsko podedovano bolezen, ki prizadene mitohondrije (sestavne dele celic, ki proizvajajo energijo), kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) ali maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – Maternal inherited diabetes and deafness);
- imate po začetku zdravljenja z metforminom katerega od naslednjih simptomov: epileptični napad, zmanjšane kognitivne sposobnosti, oteženo gibanje telesa, simptome, ki nakazujejo poškodbo živcev (npr. bolečina ali odrevenelost), migreno in prizadetost sluha.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Segluromet, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Segluromet in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje,

- bolečino v trebuhu (abdominalna bolečina),
- mišične krče,
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo,
- težave z dihanjem,
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip.

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Pred začetkom jemanja zdravila Segluromet in med njegovim jemanjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z ledvicami. Zdravnik bo morda opravil preiskave krvi, da preveri, kako dobro delujejo vaše ledvice.
- če imate ali ste v preteklosti imeli okužbe sečil.
- če imate ali ste v preteklosti imeli glivično okužbo nožnice ali penisa.
- če imate sladkorno bolezen tipa 1. Zdravila Segluromet se ne sme uporabljati za zdravljenje te bolezni, saj lahko pri teh bolnikih poveča tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze.
- če jemljete druga zdravila za sladkorno bolezen; pri določenih zdravilih imate večjo verjetnost za pojav nizkega krvnega sladkorja.
- če obstaja tveganje za dehidracijo (če na primer jemljete tablete, ki povečajo nastajanje urina [diuretike] ali znižajo krvni tlak, ali če ste stari več kot 65 let). Povprašajte, kako lahko preprečite dehidracijo.
- če se pojavi hitro hujšanje, občutek slabosti ali bruhanje, bolečina v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali potu; v teh primerih se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi, kar se pokaže na laboratorijskih preiskavah. Tveganje za razvoj diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali večje potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.

Pomembno je, da si redno pregledujete stopala in upoštevate vse druge nasvete zdravstvenega osebja glede oskrbe stopal.

Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierjevo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

Če se to zdravilo uporablja v kombinaciji z insulinom ali zdravili, ki povečajo izločanje insulina iz trebušne slinavke, lahko pride do nizkega krvnega sladkorja (hipoglikemije). Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek insulina ali drugega zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Segluromet. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Segluromet prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Med zdravljenjem z zdravilom Segluromet bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja zdravila Segluromet boste imeli med jemanjem tega zdravila pozitiven rezultat izvida za prisotnost sladkorja (glukoze) v urinu.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo jemati tega zdravila. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito, če se uporablja pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Segluomet

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Morda boste potrebovali pogostejše meritve glukoze v krvi in preiskave delovanja ledvic, ali pa vam bo zdravnik moral prilagoditi odmerek zdravila Segluomet. Zdravniku povejte zlasti:

- če jemljete zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretike).
- če jemljete druga zdravila, ki znižujejo sladkor v krvi, kot so insulin ali zdravila, ki povečajo sproščanje insulina iz trebušne slinavke.
- če jemljete zdravila za zdravljenje bolečin in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralce COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib).
- če jemljete določena zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II).
- če jemljete kortikosteroide (uporabljajo se za zdravljenje vrste obolenj, kot sta hudo vnetje kože ali pri astmi).
- če jemljete agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, kot sta salbutamol ali terbutalin (uporabljata se za zdravljenje astme).
- če jemljete zdravila, ki lahko spremenijo količino metformina v vaši krvi, zlasti če imate zmanjšano delovanje ledvic (verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib ali olaparib).

Če kaj od navedenega velja za vas (ali če niste prepričani), povejte zdravniku.

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Segluomet. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Segluomet prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Zdravilo Segluomet skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Segluomet ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali lahko zdravilo Segluomet škoduje nerojenemu otroku. Če ste noseči, se z zdravnikom posvetujte o tem, kako najbolje uravnavati krvni sladkor med nosečnostjo. Ne uporabljajte zdravila Segluomet, če ste noseči.

Ni znano, ali zdravilo Segluomet prehaja v materino mleko. Če jemljete to zdravilo, se z zdravnikom posvetujte o najboljšem načinu za hranjenje dojenčka. Če dojite, ne uporabljajte zdravila Segluomet.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vseeno pa jemanje tega zdravila v kombinaciji z insulinom ali zdravili, ki povečajo izločanje insulina iz trebušne slinavke, lahko povzroči preveliko znižanje krvnega sladkorja (hipoglikemijo), kar lahko povzroči simptome, kot so tresenje, potenje ali sprememba vida, ter lahko poslabša sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se med jemanjem zdravila Segluomet počutite omotični, ne upravljajte vozil in ne uporabljajte nobenega orodja ali strojev.

Zdravilo Segluomet vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Segluomet

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

- Priporočeni odmerek zdravila Segluomet je ena tableta dvakrat na dan.
- Odmerek zdravila Segluomet, ki ga boste jemali, bo odvisen od vašega stanja in količine ertugliflozina in metformina, potrebne za uravnavanje vašega krvnega sladkorja.
- Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je za vas primeren. Odmerka ne spreminjajte, če vam tega ni naročil zdravnik.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite; če imate težave s požiranjem, lahko tableto prelomite ali zdrobite.
- Vzemite eno tableto dvakrat na dan. Tableto poskusite vzeti vsak dan ob istem času; to vam bo pomagalo, da je ne boste pozabili vzeti.
- Najboljše je, da tableto vzamete s hrano. Tako bo manjša možnost želodčnih težav.
- Med jemanjem zdravila Segluomet se morate še naprej držati načrta prehrane in telesne aktivnosti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Segluomet, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Segluomet, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Segluomet

Kako ravnati, če pozabite vzeti tableto, je odvisno od tega, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite odmerek zdravila Segluomet takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Segluomet

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če ga prenehate jemati, se lahko koncentracija krvnega sladkorja zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Laktacidoza (zelo redka, pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

Zdravilo Segluromet lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate prenehati jemati zdravilo Segluromet in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, saj lahko laktacidoza vodi v komo.

Diabetična ketoacidoza (redka, pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi") so:

- zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi,
- hitro izgubljanje telesne mase,
- občutek slabosti ali bruhanje,
- bolečina v trebuhu,
- prekomerna žeja,
- hitro in globoko dihanje,
- zmedenost,
- neobičajna zaspanost ali utrujenost,
- sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali potu.

To se lahko pojavi ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. Zdravnik bo morda odločil, da z zdravljenjem z zdravilom Segluromet začasno ali trajno prenehate.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena (neznana pogostnost, pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom (za simptome glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Če opazite katerega koli izmed zgoraj naštetih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Okužba sečil (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Znaki okužbe sečil so:

- pekoč občutek pri uriniranju,
- urin, ki izgleda moten,
- bolečine v medenici ali v sredini hrbta (ko so okužene ledvice).

Čeprav se pojavita občasno, v primeru povišane telesne temperature in krvi v urinu, takoj obvestite zdravnika.

Dehidracija (prevelika izguba vode iz telesa; pogosta, pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Simptomi dehidracije vključujejo:

- suha usta,
- občutek omotičnosti, vrtoglavice ali šibkosti, zlasti ob vstajanju,
- omedlevico.

Verjetnost za dehidracijo je večja:

- če imate težave z ledvicami,
- če jemljete tablete, ki povečajo nastajanje urina (diuretike) ali znižajo krvni tlak,
- če ste stari 65 let ali več.

Nizek krvni sladkor (hipoglikemija; pogosta)

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj morate narediti, če se pojavi kateri od spodaj naštetih simptomov ali znakov. Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek insulina ali drugih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.

Znaki in simptomi nizkega krvnega sladkorja lahko vključujejo:

- glavobol,
- zaspanost,
- razdražljivost,

- lakoto,
- omotico,
- zmedenost,
- potenje,
- občutek živčnosti,
- šibkost,
- hitro bitje srca.

Če opazite katerega koli od zgoraj naštetih neželenih učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti

- glivična okužba nožnice,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- bruhanje,
- driska,
- bolečine v trebuhu,
- izguba apetita.

Pogosti

- glivične okužbe penisa,
- spremembe uriniranja, vključno z nujno potrebo po pogostejšem uriniranju, večjo količino urina ali uriniranjem ponoči,
- žeja,
- srbenje nožnice,
- sprememba okusa,
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v koncentraciji sečnine v krvi,
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v koncentraciji celokupnega in "slabega" holesterola (ki ga imenujemo holesterol v lipoproteinih nizke gostote (LDL-holesterol) – vrsta maščobe v krvi),
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v številu rdečih krvnih celic v krvi (imenovanih hemoglobin),
- znižane ali nizke ravni vitamina B₁₂ v krvi (simptomi lahko vključujejo hudo utrujenost, boleč in rdeč jezik (glositis), mravljinčenje (parestezija) ali blede ali rumeno kožo). Zdravnik bo morda naročil nekaj testov, da bi ugotovil vzrok vaših simptomov, saj so nekateri od njih lahko tudi posledica sladkorne bolezni ali drugih nepovezanih zdravstvenih težav.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe, povezane z delovanjem ledvic (na primer pri "kreatininu").

Zelo redki

- nepravilnosti testov jetrne funkcije,
- hepatitis (bolezen jeter)
- koprivnica,
- pordelost kože,
- srbenje.

Neznana pogostnost

- izpuščaj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Segluromet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za to zdravilo ni posebnih pogojev shranjevanja.

Ne uporabljajte tega zdravila v primeru poškodovane ovojnine ali znakov, ki kažejo, da je bilo pakiranje odprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Segluromet

- Učinkovini sta ertugliflozin in metformin.
 - o Ena filmsko obložena tableta zdravila Segluromet 2,5 mg/850 mg vsebuje ertugliflozin L-pirolutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.
 - o Ena filmsko obložena tableta zdravila Segluromet 2,5 mg/1000 mg vsebuje ertugliflozin L-pirolutaminsko kislino, kar ustreza 2,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.
 - o Ena filmsko obložena tableta zdravila Segluromet 7,5 mg/850 mg vsebuje ertugliflozin L-pirolutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.
 - o Ena filmsko obložena tableta zdravila Segluromet 7,5 mg/1000 mg vsebuje ertugliflozin L-pirolutaminsko kislino, kar ustreza 7,5 mg ertugliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - o Jedro tablete: povidon (K29-32) (E1201), mikrokristalna celuloza (E460), krospovidon (E1202), natrijev lavrilsulfat (E487), magnezijev stearat (E470b)
 - o Filmska obloga:
Tablete Segluromet 2,5 mg/850 mg in tablete Segluromet 7,5 mg/850 mg: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), karnauba vosek (E903).
Tablete Segluromet 2,5 mg/1000 mg in tablete Segluromet 7,5 mg/1000 mg: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), karnauba vosek (E903).

Izgled zdravila Segluromet in vsebina pakiranja

- Zdravila Segluromet 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete (tablete) so bež barve in ovalne oblike, velikosti 18 x 10 mm, z oznako "2.5/850" na eni strani in brez oznake na drugi strani.
- Zdravilo Segluromet 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rožnate barve in ovalne oblike, velikosti 19,1 x 10,6 mm, z oznako "2.5/1000" na eni strani in brez oznake na drugi strani.
- Zdravilo Segluromet 7,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete (tablete) so temno rjave barve in ovalne oblike, velikosti 18 x 10 mm z oznako "7.5/850" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

- Zdravilo Segluomet 7,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rdeče barve in ovalne oblike, velikosti 19,1 x 10,6 mm z oznako "7.5/1000" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Tablete zdravila Segluomet so na voljo v Alu/PVC/PA/Alu pretisnih omotih. Velikosti pakiranj so po 14, 28, 56, 60, 168, 180 in 196 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih in 30 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
 Τηλ: +30 210 98 97 300
 dpoc.greece@msd.com

Österreich

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.