

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Segluromet 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Segluromet 7,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Segluromet 7,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

### Segluromet 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

### Segluromet 7,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

### Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπεζ χρώματος, διαστάσεων 18 x 10 mm, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη «2.5/850» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

### Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ χρώματος, διαστάσεων 19,1 x 10,6 mm, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη «2.5/1000» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρου καφέ χρώματος, διαστάσεων 18 x 10 mm, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη «7.5/850» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

### Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινου χρώματος, διαστάσεων 19,1 x 10,6 mm, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη «7.5/1000» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Segluromet ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης μόνο
- σε ασθενείς υπό τις μέγιστες ανεκτές για αυτούς δόσεις μετφορμίνης, επιπροσθέτως σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή του διαβήτη
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με τον συνδυασμό ερτουγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

(Για αποτελέσματα μελετών σχετικά με συνδυασμούς και επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.)

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το τρέχον θεραπευτικό σχήμα του ασθενή, την αποτελεσματικότητα και την ανοχή, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 5 mg ή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης και χωρίς να υπερβαίνεται η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση μετφορμίνης.

Σε ασθενείς με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη χορήγησης του Segluromet (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν δύο δόσεις του Segluromet την ίδια χρονική στιγμή.

#### Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] $\geq$ 90 ml/min)

*Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης ή με μετφορμίνη σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης*  
Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Segluromet θα πρέπει να παρέχει ερτουγλιφλοζίνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (5 mg ημερήσια δόση) και δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Σε ασθενείς από τους οποίους είναι ανεκτή μία συνολική ημερήσια δόση ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μία συνολική ημερήσια δόση ερτουγλιφλοζίνης 15 mg εάν είναι αναγκαίος επιπρόσθετος γλυκαιμικός έλεγχος.

#### *Για ασθενείς που αλλάζουν από ξεχωριστά δισκία ερτουγλιφλοζίνης και μετφορμίνης*

Οι ασθενείς που αλλάζουν από ξεχωριστά δισκία ερτουγλιφλοζίνης (5 mg ή 15 mg συνολική ημερήσια δόση) και μετφορμίνης σε Segluromet θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση ερτουγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης.

Όταν το Segluromet χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινсуλίνη ή ένα εκκριταγωγό ινсуλίνης, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινсуλίνης ή του εκκριταγωγού ινсуλίνης ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της αγωγής με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως μετέπειτα. Σε ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Δεν συνιστάται η έναρξη χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με GFR μικρότερο από 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Η μέγιστη ημερήσια δόση μετφορμίνης θα πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να ανασκοποούνται πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης μετφορμίνης σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη κάποια επαρκής περιεκτικότητα του Segluomet, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα μεμονωμένα συστατικά αντί του συνδυασμού σταθερής δόσης.

<b><u>GFR ml/min</u></b>	<b><u>Μετφορμίνη</u></b>	<b><u>Ερτουγλιφλοζίνη</u></b>
60-89	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg. Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.</i>	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 15 mg.</i>
45-59	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.</i>	<i>Η έναρξη δεν συνιστάται σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).  Να διακόπτεται όταν ο GFR παραμένει σταθερά μικρότερος από 45 ml/min.</i>
30-44	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.</i>	<i>Δεν συνιστάται.</i>
< 30	<i>Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.</i>	<i>Δεν συνιστάται.</i>

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Segluomet αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)*

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία. Επειδή διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν έπειτα από την έναρξη χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης και καθώς η μετφορμίνη είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς, το Segluomet θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους. Η τακτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη για την πρόληψη της σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαιτέρως σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Segluomet σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Segluromet σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Segluromet θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δύο φορές ημερησίως με συνοδεία γευμάτων, ώστε να μειωθούν οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετφορμίνη. Σε περίπτωση δυσκολιών στην κατάποση, το δισκίο μπορεί να σπαστεί ή να θρυμματιστεί, καθώς πρόκειται για μια φαρμακοτεχνική μορφή άμεσης αποδέσμευσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- οποιοδήποτε τύπο οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση [ΔΚΟ]),
- διαβητικό προκώμα,
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR μικρότερος από 30 ml/min), νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ΝΤΣ) ή ασθενείς σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4),
- οξεία κατάσταση με πιθανότητα μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας, όπως:
  - αφυδάτωση,
  - σοβαρή λοίμωξη,
  - καταπληξία,
- οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία, όπως:
  - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
  - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
  - καταπληξία,
- ηπατική δυσλειτουργία,
- οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμό.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Το Segluromet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται πιο συχνά σε περίπτωση οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστικής νόσου ή σηψαιμίας. Συσσώρευση μετφορμίνης λαμβάνει χώρα σε περίπτωση οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρός έμετος, διάρροια, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Η έναρξη χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ]) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι η υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών, η ηπατική ανεπάρκεια, ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η κέτωση, η παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις σχετίζονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και όσοι παρέχουν φροντίδα θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Σε περίπτωση

πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής θα πρέπει να σταματήσει να λαμβάνει μετφορμίνη και να αναζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH αίματος (< 7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (> 5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

#### Χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η χορήγηση του Segluromet θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίζει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επαναξιολογηθεί και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Νεφρική λειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της ερτουγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα είναι μειωμένη σε ασθενείς που έχουν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς δεν υφίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται έναρξη χορήγησης του Segluromet σε ασθενείς με GFR μικρότερο από 60 ml/min. Η χορήγηση του Segluromet θα πρέπει να διακόπτεται όταν ο GFR παραμένει σταθερά μικρότερος από 45 ml/min, λόγω μείωσης της αποτελεσματικότητας.

Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της αγωγής και τακτικά μετέπειτα (βλ. παράγραφο 4.2). Πιο συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται σε ασθενείς με eGFR κάτω από 60 ml/min. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR <30 ml/min και η χορήγησή του θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά κατά τη διάρκεια συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Χειρουργική επέμβαση

Η χορήγηση του Segluromet πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την επαναφορά της σίτισης από το στόμα και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επαναξιολογηθεί και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

#### Υπόταση/Μείωση ενδαγγειακού όγκου

Η ερτουγλιφλοζίνη προκαλεί ωσμωτική διούρηση, που μπορεί να οδηγήσει σε συστολή του ενδαγγειακού όγκου. Επομένως, ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη χορήγησης του Segluromet (βλ. παράγραφο 4.8), ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (eGFR μικρότερος από 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ή κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] μικρότερη από 60 ml/min), σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών), σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία με ιστορικό υπότασης. Πριν από την έναρξη χορήγησης του Segluromet, η κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου θα πρέπει να αξιολογείται και να διορθώνεται εάν ενδείκνυται. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ερτουγλιφλοζίνη επάγει την ωσμωτική διούρηση και αυξάνει την κρεατινίνη του ορού και μειώνει τον eGFR. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού και οι μειώσεις του eGFR ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ. γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών για τους ασθενείς που λαμβάνουν ερτουγλιφλοζίνη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής με το Segluromet, έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών.

### Διαβητική κετοξέωση

Σπάνια περιστατικά ΔΚΟ, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2) και περιστατικά έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με ερτουγλιφλοζίνη. Σε έναν αριθμό περιστατικών, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη, με μόνο ήπια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις ερτουγλιφλοζίνης.

Πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξαρτήτως του επιπέδου της γλυκόζης αίματος.

Σε ασθενείς στους οποίους πιθανολογείται ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η αγωγή με το Segluromet θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η παρακολούθηση των κετονών και δη μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με το Segluromet αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη χορήγησης του Segluromet, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενή που ενδέχεται να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με χαμηλή λειτουργική εφεδρεία των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη ενηλίκων (latent autoimmune diabetes in adults - LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης οινόπνευματος. Οι αναστολείς του SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της αγωγής με αναστολέα του SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ, ενώ λάμβαναν αγωγή με αναστολέα του SGLT2, δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και αντιμετωπιστεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Segluromet σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Segluromet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αγωγή ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ότι η ΔΚΟ εμφανίζεται συχνά όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του SGLT2.

### Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Σε μια συνεχιζόμενη κλινική μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης που προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε αύξηση περίπου 1,2-1,6 φορές σε περιπτώσεις ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) στους ασθενείς που έλαβαν ερτουγλιφλοζίνη. Έχει παρατηρηθεί επίσης αύξηση σε περιστατικά ακρωτηριασμού κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα του SGLT2. Καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί ένας υποκείμενος μηχανισμός, οι παράγοντες κινδύνου, εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου, για τον ακρωτηριασμό είναι άγνωστοι.

Πριν από την έναρξη χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης/μετφορμίνης, να εξετάζονται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Ως προληπτικά μέτρα, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά η παρακολούθηση των ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο για

περιστατικά ακρωτηριασμού και η παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της προληπτικής συστηματικής φροντίδας των ποδιών και της διατήρησης επαρκούς ενυδάτωσης. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με ερτουγλιφλοζίνη/μετφορμίνη σε ασθενείς που αναπτύσσουν περιστατικά που μπορεί να προηγούνται του ακρωτηριασμού, όπως δερματικό έλκος των κάτω άκρων, λοίμωξη, οστεομυελίτιδα ή γάγγραινα.

#### Υπογλυκαιμία με ταυτόχρονη χρήση ινσουλίνης και εκκριταγωγών ινσουλίνης

Η ερτουγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή/και ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Segluomet (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Η ερτουγλιφλοζίνη αυξάνει τον κίνδυνο μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων. Σε δοκιμές με αναστολείς του SGLT2, ασθενείς με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων και μη περιτομηθέντες άνδρες ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή.

#### Ουρολοιμώξεις

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοιμώξεων. Η συχνότητα εμφάνισης ουρολοιμώξεων δεν ήταν ιδιαίτερος διαφορετική στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg (4,0% και 4,1%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (3,9%). Τα περισσότερα περιστατικά ήταν ήπια ή μέτρια και δεν αναφέρθηκε κάποια σοβαρή περίπτωση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης, όταν χορηγείται αγωγή για πυελονεφρίτιδα ή ουροσήψη.

#### Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστή και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθήματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Segluomet και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, σε σύγκριση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς. Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη μετφορμίνη αυξάνεται με την ηλικία του ασθενή, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής δυσλειτουργίας από τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς. Το Segluomet αναμένεται να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με ερτουγλιφλοζίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA.



### Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της ερτουγλιφλοζίνης, οι ασθενείς που λαμβάνουν Segluromet θα παρουσιάζουν θετικό έλεγχο γλυκόζης στα ούρα τους. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου.

### Παρέμβαση στη μέθοδο προσδιορισμού της 1,5-ανυδρογλυκικόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη μέθοδο προσδιορισμού 1,5-AG δεν συνιστάται, καθώς οι μετρήσεις της 1,5-AG είναι μη αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που περιέχουν έναν αναστολέα του SGLT2. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου.

### Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το Segluromet, ωστόσο τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με ερτουγλιφλοζίνη και μετφορμίνη, τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες του Segluromet.

### Ερτουγλιφλοζίνη

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

##### *Διουρητικά*

Η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να λειτουργήσει προσθετικά στη διουρητική δράση των διουρητικών και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ινσουλίνη και εκκριταγωγά ινσουλίνης*

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή/και ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης. Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Segluromet (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

##### Επίδρασεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης

Ο μεταβολισμός μέσω των UGT1A9 και UGT2B7 είναι ο πρωτεύων μηχανισμός κάθαρσης για την ερτουγλιφλοζίνη.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας σχεδιασμό μονής δόσης, υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη σιταγλιπτίνη, τη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη ή τη σιμβαστατίνη.

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης (επαγωγέας του UGT και του CYP) μειώνει την AUC και τη  $C_{max}$  της ερτουγλιφλοζίνης κατά 39% και 15%, αντιστοίχως. Αυτή η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και επομένως δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοϊόνη, φαινοβαρβιτάλη).

Η επίδραση των αναστολέων του UGT στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν έχει μελετηθεί κλινικά, αλλά πιθανή αύξηση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη, λόγω αναστολής του UGT, δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική.

### Επιδράσεις της ερτουγλιφλοζίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές, υποδηλώνουν ότι η ερτουγλιφλοζίνη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, της μετφορμίνης και της γλιμεπιρίδης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με ερτουγλιφλοζίνη επέφερε 24% και 19% αύξηση της AUC και της  $C_{max}$  της σιμβαστατίνης, αντιστοίχως, και 30% και 16% αύξηση της AUC και της  $C_{max}$  του οξέος της σιμβαστατίνης, αντιστοίχως. Ο μηχανισμός για τις μικρές αυξήσεις της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης είναι άγνωστος και δεν πραγματοποιείται μέσω αναστολής των OATP από την ερτουγλιφλοζίνη. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

### Μετφορμίνη

#### Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

##### *Οινοπνευματώδη*

Η δηλητηρίαση από οινόπνευμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερος σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

##### *Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα*

Η χορήγηση του Segluromet πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίζει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επαναξιολογηθεί και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, γεγονός που ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδιαίτερος διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

#### *Μεταφορείς οργανικών κατιόντων (OCT)*

Η μετφορμίνη αποτελεί υπόστρωμα και των δύο μεταφορέων, OCT1 και OCT2.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης με

- Αναστολείς του OCT1 (όπως βεραπαμίλη) ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- Επαγωγείς του OCT1 (όπως ριφαμπικίνη) ενδέχεται να αυξήσει τη γαστρεντερική απορρόφηση και την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- Αναστολείς του OCT2 (όπως σιμετιδίνη, ντολουτεγκραβίρη, ρανολαζίνη, τριμεθοπρίμη, βανδετανίμη, ισαβουκοναζόλη) ενδέχεται να μειώσει τη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης και συνεπώς να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης μετφορμίνης στο πλάσμα.
- Αναστολείς των OCT1 και OCT2 (όπως κριζοτινίμη, ολαπαρίμη) ενδέχεται να μεταβάλει την αποτελεσματικότητα και τη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης.

Συνιστάται επομένως προσοχή, ιδιαίτερος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με μετφορμίνη, καθώς ενδέχεται να αυξηθεί η συγκέντρωση μετφορμίνης στο πλάσμα. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης μετφορμίνης, καθώς οι αναστολείς/επαγωγείς των OCT ενδέχεται να μεταβάλουν την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι βήτα 2 αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να

πραγματοποιείται πιο συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, ιδιαιτέρως κατά την έναρξη της αγωγής με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση του αντιπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να ρυθμίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Segluromet σε έγκυες γυναίκες.

Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων υποδεικνύει ότι η χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε πειραματόζωα με μετφορμίνη δεν καταδεικνύουν βλαβερές επιδράσεις ως προς την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση ερτουγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Με βάση αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα, η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να επηρεάσει την ανάπτυξη και ωρίμανση των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, το Segluromet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ερτουγλιφλοζίνης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Η μετφορμίνη υπάρχει στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η ερτουγλιφλοζίνη και η μετφορμίνη υπάρχουν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η ερτουγλιφλοζίνη παρουσίασε επιδράσεις στους απογόνους θηλαζόντων αρουραίων.

Παρατηρήθηκαν φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Καθώς η ωρίμανση του νεφρού στον άνθρωπο συμβαίνει *in utero* και κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών ζωής, οπότε και ενδέχεται να υπάρξει έκθεση λόγω θηλασμού, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Το Segluromet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Η επίδραση του Segluromet στη γονιμότητα στον άνθρωπο δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της ερτουγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης στη γονιμότητα σε μελέτες με πειραματόζωα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Segluromet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Segluromet χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή με ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης και σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

##### Ερτουγλιφλοζίνη και Μετφορμίνη

Η ασφάλεια των ταυτόχρονα χορηγούμενων ερτουγλιφλοζίνη και μετφορμίνη έχει αξιολογηθεί σε 1.083 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν αγωγή επί 26 εβδομάδες, σε μια συγκεντρωτική ανάλυση δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών: ως επιπρόσθετη θεραπεία με ερτουγλιφλοζίνη σε μετφορμίνη και ως επιπρόσθετη θεραπεία με ερτουγλιφλοζίνη σε σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Η συχνότητα εμφάνισης και ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις δύο δοκιμές ήταν παρόμοια με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν

με την ερτουγλιφλοζίνη. Δεν ταυτοποιήθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στη συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών που περιλάμβαναν μετοφορμίνη, σε σχέση με τις τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ερτουγλιφλοζίνη (βλ. παρακάτω).

### Ερτουγλιφλοζίνη

#### *Συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών*

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας διεξήχθη σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών, διάρκειας 26 εβδομάδων. Η ερτουγλιφλοζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε μία δοκιμή και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε δύο δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα δεδομένα αντανάκλουν την έκθεση 1.029 ασθενών σε ερτουγλιφλοζίνη, με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 25 εβδομάδες. Οι ασθενείς λάμβαναν ερτουγλιφλοζίνη 5 mg (N=519), ερτουγλιφλοζίνη 15 mg (N=510) ή εικονικό φάρμακο (N=515) μία φορά ημερησίως.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ολόκληρο το κλινικό πρόγραμμα ήταν αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων. Σοβαρή διαβητική κετοξέωση εμφανίστηκε σπάνια. Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» για συχνότητες και βλ. παράγραφο 4.4.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΚ). Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### **Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη Ενέργεια</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων*. <sup>†,1</sup>
Συχνές	Βαλανίτιδα από κάντιντα και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των ανδρικών γεννητικών οργάνων*. <sup>†,1</sup>
Μη γνωστές	Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)*
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Υπογλυκαιμία*. <sup>†,1</sup>
Σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση*. <sup>†,1</sup>
Πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση*. <sup>2</sup> , Ανεπάρκεια βιταμίνης B <sub>12</sub> <sup>‡,2</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Διαταραχή γεύσης <sup>2</sup>
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές	Μείωση ενδαγγειακού όγκου*. <sup>†,1</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Γαστρεντερικά συμπτώματα <sup>§,2</sup>
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Πολύ σπάνιες	Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική <sup>2</sup> , Ηπατίτιδα <sup>2</sup>

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Συχνότητα	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ σπάνιες	Ερύθημα <sup>2</sup> , Κνησμός <sup>2</sup> , Κνίδωση <sup>2</sup>
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές	Αυξημένη ούρηση <sup>†,1</sup>
Όχι συχνές	Δυσουρία <sup>1</sup> , Κρεατινίνη αίματος αυξημένη/Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος <sup>†,1</sup>
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές	Αιδοιοκολπικός κνησμός <sup>1</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Δίψα <sup>‡,1</sup>
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές	Λιπίδια ορού μεταβληθέντα <sup>β,1</sup> , Αιμοσφαιρίνη αυξημένη <sup>β,1</sup> , Άζωτο ουρίας αίματος (BUN) αυξημένο <sup>α,1</sup>

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια με την ερτουγλιφλοζίνη.

<sup>2</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια με τη μετφορμίνη.

\* Βλ. Παράγραφο 4.4.

† Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

‡ Η μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή με μετφορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B<sub>12</sub>, η οποία ενδέχεται πολύ σπάνια να προκαλέσει κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B<sub>12</sub> (π.χ., μεγαλοβλαστική αναιμία).

§ Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια όρεξης εμφανίζονται περισσότερο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυθόρμητα στις περισσότερες περιπτώσεις.

<sup>†</sup> Περιλαμβάνει: πολλακτουρία, επιτακτική ούρηση, πολουρία, αποβολή ούρων αυξημένη και νυκτουρία.

<sup>#</sup> Περιλαμβάνει: δίψα και πολυδιψία.

<sup>β</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την αρχική τιμή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως, ήταν για την LDL-C 5,8% και 8,4% έναντι 3,2%, για την ολική χοληστερόλη 2,8% και 5,7% έναντι 1,1%. Ωστόσο, για την HDL-C ήταν 6,2% και 7,6% έναντι 1,9%. Οι διάμεσες ποσοστιαίες μεταβολές από την αρχική τιμή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως, ήταν για τα τριγλυκερίδια -3,9% και -1,7% έναντι 4,5%.

<sup>β</sup> Η αναλογία των ατόμων που εμφάνισαν τουλάχιστον 1 αύξηση αιμοσφαιρίνης > 2,0 g/dl ήταν υψηλότερη στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg (4,7% και 4,1%, αντιστοίχως) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (0,6%).

<sup>α</sup> Η αναλογία των ατόμων που εμφάνισαν οποιαδήποτε αύξηση τιμών BUN ≥ 50% και τιμή >ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) ήταν αριθμητικώς υψηλότερη στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και υψηλότερη στην ομάδα 15 mg (7,9% και 9,8%, αντιστοίχως) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (5,1%).

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Μείωση ενδαγγειακού όγκου (ερτουγλιφλοζίνη)

Η ερτουγλιφλοζίνη προκαλεί οσμωτική διούρηση, που μπορεί να οδηγήσει σε συστολή του ενδαγγειακού όγκου και ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη μείωση ενδαγγειακού όγκου. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη μείωση ενδαγγειακού όγκου (αφυδάτωση, ζάλη θέσης, προσυγκοπή, συγκοπή, υπόταση και ορθοστατική υπόταση) ήταν χαμηλή (< 2%) και όχι σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων ερτουγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου. Στις αναλύσεις υποομάδων στην ευρύτερη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, άτομα με eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών και άτομα που λάμβαναν διουρητικά, είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μείωσης του ενδαγγειακού όγκου στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα παράγοντα σύγκρισης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Σε άτομα με eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 5,1%, 2,6% και 0,5% για τις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και παράγοντα σύγκρισης και για άτομα με eGFR 45 έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 6,4%, 3,7% και 0% αντιστοίχως.

### Υπογλυκαιμία (ερτουγλιφλοζίνη)

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η συχνότητα εμφάνισης τεκμηριωμένης υπογλυκαιμίας ήταν αυξημένη με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg (5,0% και 4,5%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,9%). Σε αυτόν τον πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 0,4% σε κάθε ομάδα. Όταν η ερτουγλιφλοζίνη

χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών περιστατικών στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης ήταν 2,6% και στις δύο ομάδες και 0,7% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών περιστατικών ήταν 7,2% στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, 7,8% στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και 4,3% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Όταν η ερτουγλιφλοζίνη προστέθηκε στη μετφορμίνη και συγκρίθηκε με τη σουλφονουλουρία, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν υψηλότερη για τη σουλφονουλουρία (27%) σε σύγκριση με την ερτουγλιφλοζίνη (5,6% και 8,2% για την ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν ινσουλίνες, σουλφονουλουρία ή μεγλιτινίδες ως βασική φαρμακευτική αγωγή, η τεκμηριωμένη υπογλυκαιμία ήταν 36%, 27% και 36% για την ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, την ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και το εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

#### Διαβητική κετοξέωση (ερτουγλιφλοζίνη)

Σε ολόκληρο το κλινικό πρόγραμμα για την ερτουγλιφλοζίνη, η κετοξέωση ταυτοποιήθηκε σε 3 από τους 3.409 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και σε 0,0% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με παράγοντα σύγκρισης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κρεατινίνη αίματος αυξημένη/Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος και συμβάματα σχετιζόμενα με τους νεφρούς (ερτουγλιφλοζίνη)

Οι αρχικές αυξήσεις της μέσης κρεατινίνης και μειώσεις του μέσου eGFR, σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχόμενης αγωγής. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν μεγαλύτερες μέσες μεταβολές, οι οποίες δεν επέστρεψαν στις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 26. Οι μεταβολές αυτές αναστράφηκαν έπειτα από διακοπή της αγωγής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τους νεφρούς (π.χ. οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική δυσλειτουργία, οξεία προνεφρική ανεπάρκεια) ενδέχεται να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, ιδιαίτερος σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, όπου η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τους νεφρούς ήταν 2,5%, 1,3% και 0,6% σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως.

#### Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων (ερτουγλιφλοζίνη)

Στη συγκεντρωτική ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών, μυκητιασικές λοιμώξεις γυναικείων γεννητικών οργάνων (π.χ. καντιντίαση γεννητικών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη γεννητικών οργάνων, λοίμωξη κόλπου, αιδοιίτιδα, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα) εμφανίστηκαν στο 9,1%, 12% και 3,0% των γυναικών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Στις γυναίκες, διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων συνέβη στο 0,6% και 0% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην ίδια συγκεντρωτική ανάλυση, μυκητιασικές λοιμώξεις ανδρικών γεννητικών οργάνων (π.χ. βαλανίτιδα από κάντιντα, βαλανοποσθίτιδα, λοίμωξη γεννητικών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων) εμφανίστηκαν στο 3,7%, 4,2% και 0,4% των ανδρών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Μυκητιασικές λοιμώξεις ανδρικών γεννητικών οργάνων εμφανίστηκαν πιο συχνά σε μη περιτομηθέντες άνδρες. Στους άνδρες, διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων συνέβη στο 0,2% και 0% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε περιτομή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με το Segluromet, να λαμβάνονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. αφαίρεση του μη απορροφημένου υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, πραγματοποίηση κλινικής παρακολούθησης και εφαρμογή υποστηρικτικής αγωγής) όπως υπαγορεύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενή.

#### Ερτουγλιφλοζίνη

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επέδειξε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα σε μονές από στόματος δόσεις έως 300 mg και σε πολλαπλές δόσεις έως 100 mg ημερησίως επί 2 εβδομάδες. Δεν ταυτοποιήθηκαν δυνητικά οξέα συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας. Η αφαίρεση της ερτουγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

#### Μετφορμίνη

Έχει εμφανιστεί υπερδοσολογία υδροχλωρικής μετφορμίνης, συμπεριλαμβανομένης κατάποσης ποσοτήτων μεγαλύτερων από 50 g. Υπογλυκαιμία αναφέρθηκε σε περίπου 10% των περιπτώσεων, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την υδροχλωρική μετφορμίνη. Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί σε περίπου 32% των περιπτώσεων υπερδοσολογίας μετφορμίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η γαλακτική οξέωση αποτελεί ιατρικό επείγον και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο. Η μετφορμίνη είναι διυλίσιμη, με κάθαρση έως 170 ml/min υπό καλές αιμοδυναμικές συνθήκες. Συνεπώς, η αιμοκάθαρση μπορεί να είναι χρήσιμη για την αφαίρεση συσσωρευμένου φαρμάκου από ασθενείς για τους οποίους πιθανολογείται υπερδοσολογία μετφορμίνης.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος, κωδικός ATC: A10BD23.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Segluromet συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την ερτουγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του SGLT2, και την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

#### Ερτουγλιφλοζίνη

Ο SGLT2 είναι ο κυρίαρχος μεταφορέας που είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στην κυκλοφορία. Η ερτουγλιφλοζίνη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του SGLT2. Αναστέλλοντας τον SGLT2, η ερτουγλιφλοζίνη μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση της διηθημένης γλυκόζης και χαμηλώνει το νεφρικό όριο για τη γλυκόζη, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα.

#### Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ένας αντιπεργλυκαιμικός παράγοντας που βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μειώνοντας τόσο την αρχική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί δράσης της είναι διαφορετικοί από εκείνους άλλων κατηγοριών από στόματος αντιπεργλυκαιμικών παραγόντων. Η μετφορμίνη μειώνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, μειώνει την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης και βελτιώνει την ευαισθησία

στην ινσουλίνη, αυξάνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης. Αντιθέτως από τις σουλφονουλιδίες, η μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία ούτε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ούτε σε φυσιολογικά άτομα, εκτός ειδικών περιστάσεων (βλ. παράγραφο 4.5) και δεν προκαλεί υπερινσουλιναιμία. Με τη θεραπεία με μετφορμίνη, η έκκριση ινσουλίνης παραμένει αμετάβλητη, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας και η απόκριση της ινσουλίνης πλάσματος καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας ενδέχεται στην πραγματικότητα να μειωθούν.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### Ερτουγλιφλοζίνη

##### *Απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα και όγκος των ούρων*

Παρατηρήθηκαν εξαρτώμενες από τη δόση αυξήσεις στην ποσότητα της γλυκόζης που απεκκρίνεται στα ούρα, σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έπειτα από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων ερτουγλιφλοζίνης. Η μοντελοποίηση δόσης-απόκρισης υποδεικνύει ότι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg έχουν ως αποτέλεσμα σχεδόν μέγιστη απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (UGE) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρέχοντας το 87% και το 96% της μέγιστης αναστολής, αντιστοίχως.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Ερτουγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη έχουν μελετηθεί σε 4 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, Φάσης 3 κλινικές μελέτες με συμμετοχή 3.643 ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Στο εύρος των τεσσάρων μελετών, η φυλετική κατανομή κυμαινόταν από 66,2% έως 80,3% Λευκοί, 10,6% έως 20,3% Ασιάτες, 1,9% έως 10,3% Μαύροι και 4,5% έως 7,4% άλλοι. Οι Ισπανόφωνοι ή Λατινόφωνοι ασθενείς αποτελούσαν το 15,6% έως 34,5% του πληθυσμού. Η μέση ηλικία των ασθενών στο εύρος αυτών των τεσσάρων μελετών κυμαινόταν από 55,1 έως 59,1 έτη (εύρος 21 έτη έως 86 έτη). Ποσοστό 15,6% έως 29,9% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και 0,6% έως 3,8% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών.

#### *Η ερτουγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη*

Ένα σύνολο 621 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης ( $\geq 1.500$  mg/ημέρα), συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή εικονικό φάρμακο, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη (βλ. Πίνακα 2).



**Πίνακας 2: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ερτουγλιφλοζίνης χρησιμοποιούμενης σε συνδυασμό με μετφορμίνη\***

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg	Εικονικό φάρμακο
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,1	8,1	8,2
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,0
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)	
<b>Ασθενείς [N (%)] με HbA1c &lt; 7%</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Σωματικό Βάρος (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	84,9	85,3	84,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-3,0	-2,9	-1,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,0)	

\* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

<sup>†</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή (μονοθεραπεία μετφορμίνης ή μετφορμίνη + κάποιος άλλος αντιυπεργλυκαιμικός παράγοντας, τον eGFR κατά την έναρξη (συνεχής), το στρώμα (stratum) τυχαιοποίησης της εμμηνοπαυσιακής κατάστασης (άνδρες, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γυναίκες που είναι περιεμμηνοπαυσιακές ή < 3 έτη μετεμμηνοπαυσιακές, γυναίκες που είναι ≥ 3 έτη μετεμμηνοπαυσιακές) και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

<sup>‡</sup> p ≤ 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

<sup>§</sup> p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

*Παραγοντική μελέτη με ερτουγλιφλοζίνη και σιταγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη*

Ένα σύνολο 1.233 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη 100 mg, σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης (≥ 1.500 mg/ημέρα), τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα πέντε σκέλη αγωγής με ενεργό παράγοντα σύγκρισης: ερτουγλιφλοζίνη 5 mg ή 15 mg, σιταγλιπτίνη 100 mg ή σιταγλιπτίνη 100 mg σε συνδυασμό με 5 mg ή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη (βλ. Πίνακα 3).

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια παραγοντική μελέτη με ερτουγλιφλοζίνη και σιταγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη, σε σύγκριση με μόνο τα μεμονωμένα συστατικά\***

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg	Σιταγλιπτίνη 100 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg + Σιταγλιπτίνη 100 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg + Σιταγλιπτίνη 100 mg
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Διαφορά από Σιταγλιπτίνη				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	
Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
(μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% ΔΕ)					
<b>Ασθενείς [N (%)] με HbA1c &lt; 7%</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Σωματικό Βάρος (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Διαφορά από τη Σιταγλιπτίνη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% ΔΕ)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5, -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,6)

\* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

<sup>†</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, τον eGFR κατά την έναρξη και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

<sup>‡</sup> p < 0,001 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

<sup>§</sup> p < 0,001 σε σύγκριση με την αντίστοιχη δόση ερτουγλιφλοζίνης ή σιταγλιπτίνης (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

*H ερτουγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη*

Ένα σύνολο 463 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ( $\geq 1,500$  mg/ημέρα) και σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή εικονικό φάρμακο, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη (βλ. Πίνακα 4).

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια μελέτη με ερτουγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη\***

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg	Εικονικό φάρμακο
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,1	8,0	8,0
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% ΔΕ)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,6)	
<b>Ασθενείς [N (%)] με HbA1c &lt; 7%</b>	<b>50 (32,1)<sup>‡</sup></b>	<b>61 (39,9)<sup>‡</sup></b>	<b>26 (17,0)</b>
<b>Σωματικό Βάρος (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	87,6	86,6	86,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% ΔΕ)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6, -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,1)	

\* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

<sup>†</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή.

<sup>‡</sup> p ≤ 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

*Ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης έναντι της γλιμεπιρίδης ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη*

Ένα σύνολο 1.326 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 52 εβδομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Αυτοί οι ασθενείς, που λάμβαναν μονοθεραπεία μετφορμίνης ( $\geq 1,500$  mg/ημέρα), τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή γλιμεπιρίδη χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη. Η χορήγηση γλιμεπιρίδης άρχισε με 1 mg/ημέρα και τιτλοποιήθηκε έως μια μέγιστη δόση των 6 ή 8 mg/ημέρα (εξαρτώμενη από τη μέγιστη εγκεκριμένη δόση σε κάθε χώρα) ή έως μια μέγιστη ανεκτή δόση ή τιτλοποιήθηκε καθοδικά ώστε να αποφευχθεί ή να αντιμετωπιστεί η υπογλυκαιμία. Η μέση ημερήσια δόση της γλιμεπιρίδης ήταν 3,0 mg (βλ.

Πίνακα 5).

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 52 από μια ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης έναντι της γλιμεπιρίδης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετφορμίνη\***

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg	Γλιμεπιρίδη
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	7,8	7,8	7,8
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0, 0,2)	
<b>Ασθενείς [N (%)] με HbA1c &lt; 7%</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Σωματικό Βάρος (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	87,9	85,6	86,8
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> )	-3,0	-3,4	0,9
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων <sup>†</sup> , 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8, -3,8)	

\* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

<sup>†</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή (μονοθεραπεία ή διπλή θεραπεία), τον eGFR κατά την έναρξη (συνεχής) και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή. Ο χρόνος αντιμετωπίστηκε ως κατηγορική μεταβλητή.

<sup>‡</sup> Η μη κατωτερότητα δηλώνεται όταν το άνω όριο του 95% Διαστήματος Εμπιστοσύνης (ΔΕ) δύο πλευρών για τη μέση διαφορά είναι μικρότερο από 0,3%.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη.

#### Γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η ερτουγλιφλοζίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της FPG. Για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως, οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της FPG ήταν 1,92 και 2,44 mmol/l ως μονοθεραπεία, 1,48 και 2,12 mmol/l ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη και 1,40 και 1,74 mmol/l ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη και τη σιταγλιπτίνη.

Ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης επί μιας βασικής θεραπείας με μετφορμίνη επέφερε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της FPG, σε σύγκριση με μόνο σιταγλιπτίνη ή ερτουγλιφλοζίνη. Ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 ή 15 mg και σιταγλιπτίνης επέφερε σταδιακές μειώσεις της FPG, ίσες προς 0,46 και 0,65 mmol/l, σε σύγκριση με μόνο ερτουγλιφλοζίνη ή ίσες προς 1,02 και 1,28 mmol/l, σε σύγκριση με μόνο σιταγλιπτίνη, αντιστοίχως.

#### Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με αρχική HbA1c $\geq 9\%$

Στη μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σε ασθενείς με αρχική HbA1c από 7,0-10,5%, οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της HbA1c, για την υποομάδα των ασθενών στη μελέτη με αρχική HbA1c  $\geq 9\%$ , ήταν 1,31% και 1,43% με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως.

Στη μελέτη των ασθενών που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετφορμίνη και με αρχική HbA1c από 7,5-11,0%, μεταξύ της υποομάδας ασθενών με αρχική HbA1c  $\geq 10\%$ , ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg με σιταγλιπτίνη επέφερε μειώσεις της HbA1c ίσες προς 2,35% και 2,66%, αντιστοίχως, σε σύγκριση με μειώσεις ίσες προς 2,10%, 1,30% και 1,82% για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και για τη σιταγλιπτίνη μόνο, αντιστοίχως.

#### Αρτηριακή πίεση

Ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη, οι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg επέφεραν στατιστικά σημαντικές, διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της συστολικής

αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), ίσες προς 3,7 mmHg και 4,5 mmHg, αντιστοίχως. Ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη και τη σιταγλιπτίνη, οι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg επέφεραν στατιστικά σημαντικές, διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της ΣΑΠ, ίσες προς 2,9 mmHg και 3,9 mmHg, αντιστοίχως.

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη 52 εβδομάδων έναντι της γλιμεπιρίδης, οι μειώσεις της ΣΑΠ από την αρχική τιμή ήταν 2,2 mmHg και 3,8 mmHg για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως, ενώ τα άτομα που λάμβαναν αγωγή με γλιμεπιρίδη είχαν αύξηση της ΣΑΠ από την αρχική τιμή ίση προς 1,0 mmHg.

#### Ανάλυση υποομάδων

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη, κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c παρατηρήθηκαν σε υποομάδες οριζόμενες από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, την εθνότητα, τη γεωγραφική περιοχή, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) κατά την έναρξη, την HbA1c κατά την έναρξη και τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Segluromet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αγωγή του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Segluromet

Το Segluromet έχει δειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με την ταυτόχρονη χορήγηση των αντίστοιχων δόσεων των δισκίων ερτουγλιφλοζίνης και μετφορμίνης.

#### Ερτουγλιφλοζίνη

##### Γενική εισαγωγή

Η φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η μέση AUC και  $C_{max}$  σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα ήταν 398 ng·hr/ml και 81 ng/ml, αντιστοίχως, με αγωγή 5 mg ερτουγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως και 1.193 ng·hr/ml και 268 ng/ml, αντιστοίχως, με αγωγή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 4 έως 6 ημέρες δοσολογίας μία φορά ημερησίως με ερτουγλιφλοζίνη. Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επιδεικνύει εξαρτώμενη από τον χρόνο φαρμακοκινητική και συσσωρεύεται στο πλάσμα έως 10-40% έπειτα από πολλαπλή δοσολογία.

##### Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση από στόματος μονής δόσης 5 mg και 15 mg ερτουγλιφλοζίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεσος  $T_{max}$ ) της ερτουγλιφλοζίνης εμφανίζονται 1 ώρα μετά τη δόση υπό συνθήκες νηστείας. Η  $C_{max}$  και η AUC της ερτουγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξάνονται κατά τρόπο ανάλογο ως προς τη δόση, έπειτα από μονές δόσεις από 0,5 mg έως 300 mg και έπειτα από πολλαπλές δόσεις από 1 mg έως 100 mg. Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ερτουγλιφλοζίνης, έπειτα από χορήγηση μιας δόσης των 15 mg, είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση της ερτουγλιφλοζίνης μαζί με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας, μειώνει τη  $C_{max}$  της ερτουγλιφλοζίνης κατά 29% και παρατείνει τον  $T_{max}$  κατά 1 ώρα, αλλά δεν μεταβάλλει την AUC σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και η ερτουγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή. Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγούνταν ανεξαρτήτως των γευμάτων.

Οι επιδράσεις ενός πλούσιου σε λιπαρά γεύματος στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης και της μετφορμίνης, όταν χορηγούνται ως δισκία Segluromet, είναι συγκρίσιμες με εκείνες που έχουν

αναφερθεί για τα μεμονωμένα δισκία. Η τροφή δεν είχε σημαντική επίδραση στην  $AUC_{inf}$  της ερτουγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης, αλλά μείωσε τη μέση  $C_{max}$  της ερτουγλιφλοζίνης κατά περίπου 41% και τη μέση  $C_{max}$  της μετφορμίνης κατά περίπου 29%, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Η ερτουγλιφλοζίνη αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) και πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

#### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης της ερτουγλιφλοζίνης, έπειτα από ενδοφλέβια δόση, είναι 86 l. Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 93,6% και είναι ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων ερτουγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η αναλογία συγκεντρώσεων ερτουγλιφλοζίνης στο αίμα και στο πλάσμα είναι 0,66.

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT1, OAT3), των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT1, OCT2) ή των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

#### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός είναι ο πρωτεύων μηχανισμός κάθαρσης για την ερτουγλιφλοζίνη. Η κύρια μεταβολική οδός για την ερτουγλιφλοζίνη είναι η διαμεσολαβούμενη από τις UGT1A9 και UGT2B7 Ο-γλυκουρονιδίωση προς δύο γλυκουρονίδια που είναι φαρμακολογικά ανενεργά σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Ο διαμεσολαβούμενος από CYP (οξειδωτικός) μεταβολισμός της ερτουγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (12%).

#### Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση πλάσματος έπειτα από μια ενδοφλέβια δόση των 100 μg ήταν 11 l/hr. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εκτιμήθηκε ότι είναι 17 ώρες, με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Έπειτα από χορήγηση ενός από στόματος διαλύματος [ $^{14}C$ ]-ερτουγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, περίπου 41% και 50% της σχετικής με το φάρμακο ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντιστοίχως. Μόνο το 1,5% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη ερτουγλιφλοζίνη στα ούρα και το 34% ως αμετάβλητη ερτουγλιφλοζίνη στα κόπρανα, γεγονός το οποίο πιθανόν οφείλεται σε χολική απέκκριση των γλυκουρονιδικών μεταβολιτών και σε επακόλουθη υδρόλυση προς τη μητρική ένωση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακολογίας Φάσης 1 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από τον eGFR), έπειτα από χορήγηση μονής δόσης ερτουγλιφλοζίνης 15 mg, οι μέσες αυξήσεις της AUC της ερτουγλιφλοζίνης ήταν  $\leq 1,7$  φορές, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτές οι αυξήσεις της AUC της ερτουγλιφλοζίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις τιμές  $C_{max}$  της ερτουγλιφλοζίνης μεταξύ των ομάδων διαφορετικής νεφρικής λειτουργίας. Η 24-ωρη απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα ελαττώθηκε αυξανόμενη της σοβαρότητας της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4.). Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάστηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (με βάση την ταξινόμηση κατά Child-Pugh) δεν προκάλεσε αύξηση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη. Η AUC της ερτουγλιφλοζίνης μειώθηκε κατά περίπου 13% και η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά περίπου 21%, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτή η μείωση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με Child-Pugh τάξης C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάστηκε σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με την ερτουγλιφλοζίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### Επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου και της φυλής

Με βάση μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο και η φυλή δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης.

### Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

#### In vitro αξιολόγηση της ερτουγλιφλοζίνης

Σε *in vitro* μελέτες, η ερτουγλιφλοζίνη και τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν ανέστειλαν ούτε αδρανοποίησαν τα CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ή 3A4 και δεν προκάλεσαν την επαγωγή των CYP 1A2, 2B6 ή 3A4. Η ερτουγλιφλοζίνη και τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν ανέστειλαν τη δράση των UGT 1A6, 1A9 ή 2B7 *in vitro*. Η ερτουγλιφλοζίνη ήταν ασθενής αναστολέας των UGT 1A1 και 1A4 *in vitro* σε υψηλότερες συγκεντρώσεις που δεν είναι κλινικά σημαντικές. Τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν είχαν επίδραση σε αυτά τα ισόμορφα. Συνολικά, δεν είναι πιθανό η ερτουγλιφλοζίνη να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων που αποβάλλονται από αυτά τα ένζυμα.

Η ερτουγλιφλοζίνη ή τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν αναστέλλουν σε σημαντικό βαθμό τους μεταφορείς P-gp, OCT2, OAT1 ή OAT3 ή τα πολυπεπίδια μεταφοράς OATP1B1 και OATP1B3 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις *in vitro*. Συνολικά, δεν είναι πιθανό η ερτουγλιφλοζίνη να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

### Μετφορμίνη

#### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg χορηγούμενου υπό συνθήκες νηστείας είναι περίπου 50-60%. Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν εφάπαξ από στόματος δόσεις δισκίων υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg έως 1.500 mg και 850 mg έως 2.550 mg, υποδεικνύουν την απουσία αναλογικότητας ως προς τη δόση με αυξανόμενες δόσεις, γεγονός που οφείλεται στη μειωμένη απορρόφηση και όχι στη μεταβολή της αποβολής. Σε συνήθεις κλινικές δόσεις και δοσολογικά σχήματα δισκίων υδροχλωρικής μετφορμίνης, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της υδροχλωρικής μετφορμίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και είναι γενικά <1 µg/ml. Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με μετφορμίνη, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα δεν υπερέβησαν τα 5 µg/ml, ακόμα και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει τον βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση της μετφορμίνης, όπως φαίνεται από την κατά περίπου 40% χαμηλότερη μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ), την κατά 25% χαμηλότερη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου (AUC) και την κατά 35 λεπτά παράταση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $T_{max}$ ), έπειτα από την εφάπαξ χορήγηση ενός δισκίου μετφορμίνης 850 mg μαζί με τροφή, σε σύγκριση με το δισκίο ίδιας περιεκτικότητας χορηγούμενο υπό νηστεία. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων είναι άγνωστη.

#### Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V/F) της μετφορμίνης, έπειτα από εφάπαξ από στόματος δόσεις δισκίων υδροχλωρικής μετφορμίνης 850 mg, ήταν κατά μέσο όρο  $654 \pm 358$  l. Η μετφορμίνη δεσμεύεται σε αμελητέο βαθμό από τις πρωτεΐνες πλάσματος. Η μετφορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα.

### Βιομετασχηματισμός

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

### Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 3,5 φορές μεγαλύτερη από την κάθαρση κρεατινίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η σωληναριακή έκκριση είναι η κύρια οδός αποβολής της μετορμίνης. Έπειτα από χορήγηση από στόματος, περίπου 90% του απορροφημένου φαρμάκου αποβάλλεται μέσω της νεφρικής οδού εντός των πρώτων 24 ωρών, με χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής από το πλάσμα περίπου ίσο προς 6,2 ώρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο χρόνος ημίσειας ζωής της μετορμίνης στο πλάσμα και το αίμα παρατείνεται και η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με τη μείωση του eGFR (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικής της μετορμίνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

#### *Επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου και της φυλής*

Περιορισμένα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες φαρμακοκινητικής της μετορμίνης σε υγιή ηλικιωμένα άτομα υποδηλώνουν ότι η ολική κάθαρση πλάσματος της μετορμίνης μειώνεται, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται και η  $C_{max}$  αυξάνεται, σε σύγκριση με υγιή νεαρά άτομα. Από τα δεδομένα αυτά, φαίνεται ότι η μεταβολή της φαρμακοκινητικής της μετορμίνης με την ηλικία αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της μετορμίνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών με διαβήτη τύπου 2, όταν αναλύθηκαν σύμφωνα με το φύλο. Παρομοίως, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η αντιυπεργλυκαιμική δράση της μετορμίνης ήταν συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικών παραμέτρων της μετορμίνης σύμφωνα με τη φυλή. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μετορμίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η αντιυπεργλυκαιμική δράση ήταν συγκρίσιμη σε Λευκούς (n=249), Μαύρους (n=51) και Ισπανόφωνους (n=24).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, οξείας τοξικότητας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

### Γενική τοξικότητα

#### Ερτουγλιφλοζίνη

Μελέτες από στόματος τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους επί έως 13, 26 και 39 εβδομάδες, αντιστοίχως. Σημεία τοξικότητας, που θεωρήθηκαν ανεπιθύμητα, παρατηρήθηκαν γενικά σε εκθέσεις μεγαλύτερες από ή ίσες προς 77 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο (AUC), στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 15 mg/ημέρα. Το μεγαλύτερο ποσοστό τοξικότητας ήταν σύμφωνο με τη φαρμακολογία που συνδέεται με την απώλεια γλυκόζης στα ούρα και περιλάμβανε μειωμένο σωματικό βάρος και σωματικό λίπος, αυξημένη κατανάλωση τροφής, διάρροια, αφυδάτωση, μειωμένη γλυκόζη ορού και αυξήσεις σε άλλες παραμέτρους του ορού, που αντικατοπτρίζουν τον αυξημένο πρωτεϊνικό μεταβολισμό, τη γλυκονογένεση και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καθώς και ουρικές μεταβολές, όπως πολουρία, γλυκοζουρία και ασβεστιουρία. Μεταβολές ορατές με το μικροσκόπιο, που σχετίζονταν με τη γλυκοζουρία ή/και την ασβεστιουρία και οι οποίες



παρατηρήθηκαν μόνο σε τρωκτικά, περιλάμβαναν διάταξη νεφρικών σωληναρίων, υπερτροφία της σπειροειδούς ζώνης στα επινεφρίδια (ποντικοί) και αυξημένο σπογγώδες οστό (ποντικοί). Εκτός της έμεσης, δεν υπήρξαν ευρήματα ανεπιθύμητης τοξικότητας σε σκύλους σε δόσεις ίσες προς 379 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο (AUC), στην MRHD των 15 mg/ημέρα.

### Καρκινογένεση

#### Ερτουγλιφλοζίνη

Στη 2-ετή μελέτη καρκινογονικότητας σε ποντικούς, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε μέσω σίτισης από στόματος σε δόσεις των 5, 15 και 40 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενα με την ερτουγλιφλοζίνη νεοπλασματικά ευρήματα σε δόσεις έως 40 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 41 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Στη 2-ετή μελέτη καρκινογονικότητας σε αρουραίους, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε μέσω σίτισης από στόματος σε δόσεις των 1,5, 5 και 15 mg/kg/ημέρα. Τα σχετιζόμενα με την ερτουγλιφλοζίνη νεοπλασματικά ευρήματα περιλάμβαναν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθους φαιοχρωμοκυττώματος του μυελού των επινεφριδίων σε αρσενικούς αρουραίους σε δόση 15 mg/kg/ημέρα. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε σε δυσασπορρόφηση υδατανθράκων που οδηγεί σε μεταβληθείσα ομοιόσταση ασβεστίου και δεν θεωρήθηκε σχετική με κίνδυνο για τον άνθρωπο. Το επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (no-observed-effect level, NOEL) για τη νεοπλασία ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 16 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα).

#### Μετοφορμίνη

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογονικότητας έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους (διάρκεια δοσολογίας 104 εβδομάδες) και ποντικούς (διάρκεια δοσολογίας 91 εβδομάδες) σε δόσεις έως και περιλαμβάνουσες 900 mg/kg/ημέρα και 1.500 mg/kg/ημέρα, αντιστοίχως. Και οι δύο αυτές δόσεις είναι ίσες προς περίπου τέσσερις φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 2.000 mg για τον άνθρωπο, με βάση συγκρίσεις της επιφάνειας σώματος. Δεν βρέθηκαν αποδείξεις καρκινογονικότητας με τη μετοφορμίνη ούτε σε αρσενικά ούτε σε θηλυκά ποντίκια. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκε ογκογενετικό δυναμικό με τη μετοφορμίνη σε αρσενικούς αρουραίους. Υπήρξε ωστόσο αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων πολυπόδων στρώματος μήτρας σε θηλυκούς αρουραίους που λάμβαναν αγωγή με 900 mg/kg/ημέρα.

### Μεταλλαξιογένεση

#### Ερτουγλιφλοζίνη

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν ήταν μεταλλαξιόγόνος ή κλαστογόνας, με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση στις δοκιμές μικροβιακής ανάστροφης μετάλλαξης, *in vitro* κυτταρογενετικής (λεμφοκύτταρα ανθρώπου) και *in vivo* μικροπυρήνων αρουραίου.

#### Μετοφορμίνη

Δεν υπήρξαν αποδείξεις μεταλλαξιόγόνου δυναμικού της μετοφορμίνης στις ακόλουθες *in vitro* δοκιμασίες: δοκιμασία Ames (*S. typhimurium*), δοκιμασία μετάλλαξης γονιδίων (κύτταρα λεμφώματος ποντικού) ή δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών (λεμφοκύτταρα ανθρώπου). Τα αποτελέσματα στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικού ήταν επίσης αρνητικά.

### Αναπαραγωγική τοξικολογία

#### Ερτουγλιφλοζίνη

Στη μελέτη γονιμότητας και εμβρυικής ανάπτυξης αρουραίων, χορηγήθηκε ερτουγλιφλοζίνη σε δόσεις 5, 25 και 250 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα με δόσεις 250 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 386 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση συγκρίσεις της AUC). Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επηρέασε αρνητικά τις εκβάσεις ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, σε εκθέσεις της μητέρας που ήταν ίσες προς 239 και 1.069 φορές, αντιστοίχως, την έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Σε μια τοξική για τη μητέρα δόση σε αρουραίους (250 mg/kg/ημέρα), παρατηρήθηκαν χαμηλότερη βιωσιμότητα εμβρύου

και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σπλαγγικής δυσπλασίας σε έκθεση της μητέρας που ήταν ίση προς 510 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα.

Στη μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκε μειωμένη μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε ερτουγλιφλοζίνη από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 21 της γαλουχίας σε δόση  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα (εκτιμώμενη ως ίση προς 239 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Η γενετική ωρίμανση καθυστέρησε και στα δύο φύλα με δόση 250 mg/kg/ημέρα (εκτιμώμενη ως ίση προς 620 φορές την MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC).

Όταν η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα (postnatal day, PND) 21 έως την PND 90, μια περίοδος ανάπτυξης των νεφρών που αντιστοιχεί στο τέλος του δευτέρου και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν αυξημένα βάρη των νεφρών, διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων και ασβεστοποίηση των νεφρικών σωληναρίων σε έκθεση ίση προς 13 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Επιδράσεις στα οστά (μικρότερο μήκος μηριαίου οστού, αυξημένο δοκιδώδες οστό στο μηριαίο οστό), καθώς και επιδράσεις καθυστερημένης ήβης, παρατηρήθηκαν σε έκθεση ίση προς 817 φορές την MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Οι επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά δεν αναστράφηκαν πλήρως μετά από την περίοδο ανάνηψης του 1 μήνα.

### Μετορμίνη

Η γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε από τη μετορμίνη όταν χορηγήθηκε σε δόσεις έως 600 mg/kg/ημέρα, που είναι περίπου τρεις φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο, με βάση συγκρίσεις της επιφάνειας σώματος. Η μετορμίνη δεν επηρέασε αρνητικά τις εκβάσεις ανάπτυξης όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις έως 600 mg/kg/ημέρα. Αυτό αντιπροσωπεύει μια έκθεση ίση προς περίπου 2 και 6 φορές η έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 2.000 mg για τον άνθρωπο, με βάση συγκρίσεις της επιφάνειας σώματος για αρουραίους και κουνέλια, αντιστοίχως. Ο καθορισμός των συγκεντρώσεων στο έμβryo κατέδειξε μερικό πλακουντικό φραγμό στη μετορμίνη

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Ποβιδόνη K29-32 (E1201)

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και Segluromet 7,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη (E464)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Κηρός καρναούβης (E903)

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και Segluromet 7,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη (E464)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Κηρός καρναούβης (E903)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες Alu/PVC/PA/Alu.

Συσκευασίες των 14, 28, 56, 60, 168 και 180 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες και πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 196 (4 συσκευασίες των 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.

Συσκευασίες των 30x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1265/001

EU/1/18/1265/002

EU/1/18/1265/003

EU/1/18/1265/004

EU/1/18/1265/005

EU/1/18/1265/006

EU/1/18/1265/007

EU/1/18/1265/029

Segluromet 2,5 mg/1,000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Segluromet 7,5 mg/1,000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία: 196 (4 συσκευασίες των 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/003 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/004 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/005 (60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/006 (168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/007 (180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/029 (196 (4 x 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX - ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ -  
SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος του περιεχομένου πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/029

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/850 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 2,5 mg/850 mg δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία: 196 (4 συσκευασίες των 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/008 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/009 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/010 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/011 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/012 (60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/013 (168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/014 (180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/030 (196 (4 x 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX - ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ -  
SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και  
1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος του περιεχομένου πολλαπλής συσκευασίας, δεν  
μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/030

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 7,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία: 196 (4 συσκευασίες των 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/015 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/016 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/017 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/018 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/019 (60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/020 (168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/021 (180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/031 (196 (4 x 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX - ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ -  
SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 7,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος του περιεχομένου πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/031

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/850 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 7,5 mg/850 mg δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία: 196 (4 συσκευασίες των 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/022 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/023 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/024 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/025 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/026 (60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/027 (168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/028 (180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/18/1265/032 (196 (4 x 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX - ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ -  
SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος του περιεχομένου πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1265/032

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg δισκία  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Segluromet 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Segluromet 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Segluromet 7,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Segluromet 7,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ερτουγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Segluromet και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Segluromet
3. Πώς να πάρετε το Segluromet
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Segluromet
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Segluromet και ποια είναι η χρήση του

#### Τι είναι το Segluromet

Το Segluromet περιέχει δύο δραστικές ουσίες, την ερτουγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη.

- Η ερτουγλιφλοζίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2).
- Η μετφορμίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διγουανίδια.

#### Ποια είναι η χρήση του Segluromet

- Το Segluromet μειώνει τα επίπεδα του σακχάρου αίματος σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με διαβήτη τύπου 2.
- Το Segluromet μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της λήψης ερτουγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.
- Το Segluromet μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με κάποια άλλα φάρμακα που μειώνουν το σάκχαρο αίματος.
- Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησης σας ενώ παίρνετε το Segluromet.

#### Πώς δρα το Segluromet

- Η ερτουγλιφλοζίνη δρα αναστέλλοντας την πρωτεΐνη SGLT2 στους νεφρούς σας. Αυτό προκαλεί την απομάκρυνση του σακχάρου αίματος στα ούρα σας.

- Η μετφορμίνη δρα αναστέλλοντας την παραγωγή σακχάρου (γλυκόζης) στο συκώτι.

### **Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;**

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός σας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή η ινσουλίνη που παράγει ο οργανισμός σας δεν δρα τόσο σωστά όσο θα έπρεπε. Ο οργανισμός σας μπορεί επίσης να παράγει πάρα πολύ σάκχαρο. Όταν συμβαίνει αυτό, το σάκχαρο (γλυκόζη) συσσωρεύεται στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα όπως καρδιοπάθεια, νεφροπάθεια, τύφλωση και κακή κυκλοφορία.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Segluromet**

### **Μην πάρετε το Segluromet**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ερτουγλιφλοζίνη ή στη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία ή χρειάζεστε αιμοκάθαρση.
- εάν έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη, για παράδειγμα με σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλ. «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση, κατά την οποία ουσίες που ονομάζονται «κετονικά σώματα» συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προκώμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στο στομάχι, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή την αναπνοή σας να αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη ή είστε αφυδατωμένος/η.
- εάν είχατε υποστεί πρόσφατα καρδιακή προσβολή ή έχετε σοβαρά προβλήματα του κυκλοφορικού, όπως «καταπληξία» ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν καταναλώνετε υπερβολική ποσότητα οινοπνευματωδών (είτε τακτικά είτε περιστασιακά).

Μην πάρετε το Segluromet εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Segluromet.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε και ενώ παίρνετε το Segluromet, εάν:

- έχετε νεφρικά προβλήματα.
- έχετε ή είχατε λοιμώξεις του κόλπου ή του πέους από ζυμομύκητες.
- είχατε κάποτε σοβαρή καρδιοπάθεια ή είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- έχετε διαβήτη τύπου 1. Το Segluromet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αγωγή αυτής της κατάστασης.
- παίρνετε άλλα φάρμακα για τον διαβήτη. Είναι πιο πιθανό να εμφανίσετε χαμηλό σάκχαρο αίματος με ορισμένα φάρμακα.
- ενδέχεται να βρίσκεστε σε κίνδυνο αφυδάτωσης (για παράδειγμα, εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων [διουρητικά] ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση ή εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών). Ζητήστε πληροφορίες σχετικά με τρόπους αποτροπής της αφυδάτωσης.
- εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, έχετε τάση για έμετο ή είστε αδιάθετος/η, έχετε πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να αποτελούν ένα σημείο «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη, λόγω των αυξημένων επιπέδων «κετονοσωμάτων» στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνονται σε εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης ενδέχεται να αυξηθεί εξαιτίας παρατεταμένης νηστείας, υπερβολικής κατανάλωσης οινοπνεύματος, αφυδάτωσης, ξαφνικών

μειώσεων της δόσης ινσουλίνης ή μεγαλύτερης ανάγκης για ινσουλίνη λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.

- είχατε ακρωτηριασμό κάτω άκρων.

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε οποιεσδήποτε άλλες συμβουλές σχετικά με την φροντίδα των ποδιών και την επαρκή ενυδάτωση που παρέχονται από τον επαγγελματία υγείας σας. Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες πληγές ή αποχρωματισμό, ή εάν αισθανθείτε οποιαδήποτε ευαισθησία ή πόνο στα πόδια σας. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η λήψη της ερτουγλιφλοζίνης μπορεί να συνέβαλε στην αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρων (κυρίως του δακτύλου).

Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

Όταν το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, μπορεί να εμφανιστεί χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία). Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης σας ή άλλου φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης**

Το Segluromet ενδέχεται να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται γαλακτική οξέωση, ιδιαιτέρως εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος σε περίπτωση μη ελεγχόμενου διαβήτη, σοβαρών λοιμώξεων, παρατεταμένης νηστείας ή πρόσληψης οινοπνευματωδών, αφυδάτωσης (βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικών προβλημάτων και οποιωνδήποτε ιατρικών καταστάσεων κατά τις οποίες ένα μέρος του σώματος έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιοπάθεια).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

**Σταματήστε να παίρνετε το Segluromet για ένα σύντομο χρονικό διάστημα, εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να σχετίζεται με αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από το φυσιολογικό. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.**

**Σταματήστε να παίρνετε το Segluromet και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως, εάν εμφανίσετε μερικά από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης,** καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κόμα.

Τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνουν:

- έμετο
- πόνο στο στομάχι (κοιλιακό πόνο)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη θερμοκρασία σώματος και καρδιακοί παλμοί

Η γαλακτική οξέωση αποτελεί ιατρικό επείγον και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Segluromet κατά τη διάρκεια και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την επέμβαση. Ο γιατρός σας

θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά την αγωγή σας με το Segluomet.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Segluomet, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή πιο συχνά εάν είστε ηλικιωμένος/η ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

### **Γλυκόζη στα ούρα**

Λόγω του τρόπου δράσης του Segluomet, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου (γλυκόζης) ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Segluomet**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορεί να χρειάζεστε πιο συχνές εξετάσεις γλυκόζης αίματος και νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του Segluomet. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά).
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μειώνουν το σάκχαρο στο αίμα σας, όπως ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας.
- εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη).
- εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου, που περιέχει ιώδιο, στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Segluomet πριν ή κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη αγωγή σας με το Segluomet.

### **Το Segluomet με οινόπνευματώδη**

Αποφεύγετε την υπερβολική πρόσληψη οινόπνευματωδών ενώ παίρνετε το Segluomet, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Segluomet μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου του αίματός σας ενώ είστε έγκυος. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Segluomet εάν είστε έγκυος.

Δεν είναι γνωστό εάν το Segluomet μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο θρέψης του μωρού σας εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Segluomet εάν θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η λήψη αυτού του φαρμάκου, σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, ενδέχεται να προκαλέσει την πτώση του σακχάρου αίματος σε πολύ χαμηλά επίπεδα (υπογλυκαιμία), γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και αλλαγή στην όραση και ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγήσετε ή χειριστείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθανθείτε ζάλη ενώ παίρνετε το Segluromet.

### **Το Segluromet περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Segluromet**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο να πάρετε**

- Η συνιστώμενη δόση του Segluromet είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως.
- Η δόση του Segluromet που παίρνετε εξαρτάται από την κατάστασή σας και από την ποσότητα ερτουγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που χρειάζεται για τον έλεγχο του σακχάρου του αίματός σας.
- Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή δόση για εσάς. Μην αλλάξετε τη δόση σας εκτός εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας.

### **Παίρνοντας αυτό το φάρμακο**

- Καταπιείτε το δισκίο. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση, το δισκίο μπορεί να σπαστεί ή να θρυμματιστεί.
- Πάρτε ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως. Προσπαθήστε να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.
- Είναι καλύτερα να πάρετε το δισκίο σας μαζί με ένα γεύμα. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα να εμφανίσετε στομαχική διαταραχή.
- Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησής σας ενώ παίρνετε το Segluromet.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Segluromet από την κανονική**

Εάν πάρετε πολύ μεγάλη ποσότητα Segluromet, απευθυνθείτε αμέσως σε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Segluromet**

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που χάσατε και επιστρέψτε στο κανονικό σας πρόγραμμα.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια χρονική στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Segluromet**

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας μπορεί να αυξηθούν εάν σταματήσετε το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως, εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Γαλακτική οξέωση (πολύ σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Το Segluromet ενδέχεται να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Segluromet και να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

##### **Διαβητική κετοξέωση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλ. επίσης την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

- αυξημένα επίπεδα «κετονοσωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- τάση για έμετο ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας

Αυτό ενδέχεται να συμβεί ανεξαρτήτως του επιπέδου της γλυκόζης αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή σας με το Segluromet.

##### **Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier (μη γνωστές, δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

Μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» για συμπτώματα).

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

**Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Αφυδάτωση (απώλεια υπερβολικής ποσότητας νερού από το σώμα σας, συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Τα συμπτώματα της αφυδάτωσης περιλαμβάνουν:

- ξηροστομία
- αίσθηση ζάλης, τάση για λιποθυμία ή αίσθηση αδυναμίας, ιδιαίτερα όταν βρίσκεστε σε όρθια στάση
- λιποθυμία

Ενδέχεται να είναι πιο πιθανό να υποστείτε αφυδάτωση εάν:

- έχετε νεφρικά προβλήματα
- παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων σας (διουρητικά) ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση
- είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι

### **Χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία, συχνή)**

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει πώς να αντιμετωπίσετε το χαμηλό σάκχαρο αίματος και τι να κάνετε εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα ή σημεία. Ο γιατρός ενδέχεται να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης σας ή άλλου φαρμάκου για τον διαβήτη.

Τα σημεία και συμπτώματα του χαμηλού σακχάρου αίματος ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- κεφαλαλγία
- υπνηλία
- ευερεθιστότητα
- πείνα
- ζάλη
- σύγχυση
- εφίδρωση
- αίσθημα νευρικότητας
- αδυναμία
- ταχυπαλμία

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

#### **Πολύ συχνές**

- λοίμωξη του κόλπου από ζυμομύκητες (κολπική μυκητίαση)
- τάση για έμετο (ναυτία)
- έμετο
- διάρροια
- πόνο στο στομάχι
- απώλεια όρεξης

#### **Συχνές**

- λοιμώξεις του πέους από ζυμομύκητες
- μεταβολές στην ούρηση, συμπεριλαμβανομένης επείγουσας ανάγκης για ούρηση πιο συχνά, σε μεγαλύτερες ποσότητες ή τη νύχτα
- δίψα
- φαγούρα στον κόλπο
- μεταβολή στη γεύση
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ουρίας στο αίμα σας
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ολικής και κακής χοληστερόλης (ονομάζεται LDL – ένας τύπος λιπιδίων στο αίμα σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (ονομάζεται αιμοσφαιρίνη)

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (όπως η «κρεατινίνη»)
- επώδυνη ούρηση

#### **Πολύ σπάνιες**

- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B<sub>12</sub>. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων).
- διαταραχές εξέτασης ηπατικής λειτουργίας
- ηπατίτιδα (ένα ηπατικό πρόβλημα)
- κνίδωση
- κοκκίνισμα του δέρματος
- φαγούρα



### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Segluromet**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη ή εμφανίζει σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Segluromet**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ερτουγλιφλοζίνη και η μετφορμίνη.
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Segluromet 2,5 mg/850 mg περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Segluromet 2,5 mg/1.000 mg περιέχει 2,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Segluromet 7,5 mg/850 mg περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Segluromet 7,5 mg/1.000 mg περιέχει 7,5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Πυρήνας δισκίου: ποβιδόνη (K29-32) (E1201), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), κροσποβιδόνη (E1202), λαουρυλοθειικό νάτριο (E487), στεατικό μαγνήσιο (E470b).
- Επικάλυψη λεπτού υμενίου:
  - Segluromet 2,5 mg/850 mg δισκία και Segluromet 7,5 mg/850 mg δισκία: υπρομελλόζη (E464), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), διοξείδιο τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172), κηρός καρναούβης (E903).
  - Segluromet 2,5 mg/1.000 mg δισκία και Segluromet 7,5 mg/1.000 mg δισκία: υπρομελλόζη (E464), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), διοξείδιο τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172), κηρός καρναούβης (E903).

### **Εμφάνιση του Segluromet και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Segluromet 2,5 mg/850 mg είναι μπλε χρώματος, διαστάσεων 18 x 10 mm, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «2.5/850» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Segluromet 2,5 mg/1.000 mg είναι ροζ χρώματος, διαστάσεων 19,1 x 10,6 mm, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «2.5/1000» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Segluromet 7,5 mg/850 mg είναι σκούρου καφέ χρώματος, διαστάσεων 18 x 10 mm, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «7.5/850» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Segluromet 7,5 mg/1.000 mg είναι κόκκινου χρώματος, διαστάσεων 19,1 x 10,6 mm, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «7.5/1000» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.

Το Segluromet είναι διαθέσιμο σε κυψέλες Alu/PVC/PA/Alu. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 14, 28, 56, 60, 168 και 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες, πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 196 (4 συσκευασίες των 49) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες και 30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

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

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

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

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

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

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

**Deutschland**  
MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.