

Zkrácená informace o léčivém přípravku:

Segluromet® 2,5 mg/850 mg potahované tablety, Segluromet® 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety, Segluromet® 7,5 mg/850 mg potahované tablety, Segluromet® 7,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Složení: Segluromet 2,5 resp. 7,5 mg/850 resp. 1000 mg potahované tablety: jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 2,5 resp. 7,5 mg (ertugliflozinum et acidum picolinicum) a metformini hydrochloridum 850 resp. 1000 mg.

Indikace: Segluromet je indikován k léčbě dospělých s DM2 jako doplňková léčba k dietním opatřením a tělesné aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie: u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální snášenou dávkou metforminu samotného; u pacientů léčených maximálními snášenými dávkami metforminu spolu s dalšími antidiabetiky; u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací ertugliflozinu a metforminu v samostatných tabletách.

Dávkování a způsob podání: 1 tbl. 2x denně, dávkování je nutno individualizovat použitím denní dávky 5 nebo 15 mg ertugliflozinu, přičemž se nesmí překročit maximální doporučená denní dávka metforminu. Pokud dojde k vynechání dávky, má ji pacient užít, jakmile si vzpomene. Pacienti nemají užívat dvě dávky přípravku ve stejnou dobu. Doporučená zahajovací dávka přípravku Segluromet je 2,5 mg dvakrát denně (denní dávka 5 mg) a dávka metforminu podobnou dávce již užívané. U pacientů snázejících celkovou denní dávku ertugliflozinu 5 mg lze tuto dávku zvýšit na celkovou denní dávku ertugliflozinu 15 mg, pokud je potřebná další kontrola glykémie.

Dospělí s normální funkcí ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) ≥ 90 ml/min): Pacienti nedostatečně kontrolovaní metforminem (buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími přípravky pro léčbu diabetu) - doporučená zahajovací dávka přípravku Segluromet má poskytovat ertugliflozin v dávce 2,5 mg 2x denně (denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. U pacientů snázejících celkovou denní dávku ertugliflozinu 5 mg lze tuto dávku zvýšit na celkovou denní dávku ertugliflozinu 15 mg, pokud je potřebná další kontrola glykémie. *Pacienti přecházející ze samostatných tablet s ertugliflozinem a metforminem na Segluromet mají dostávat stejnou denní dávku ertugliflozinu a metforminu, jakou již užívají nebo nejbližší terapeuticky vhodnou dávku metforminu.* Pokud se přípravek užívá v kombinaci s inzulinem nebo inzulínovým sekretagogem, může být ke snížení rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. *Porucha funkce ledvin:* Před zahájením léčby přípravku obsahujícími metformin a poté nejméně jednou za rok je nutné vyhodnotit eGFR. U pacientů se zvýšeným rizikem dalšího progresu poruchy funkce ledvin a u starších pacientů mají být renální funkce vyhodnocovány častěji, např. jednou za 3 až 6 měsíců. Nasazení tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje u pacientů s GFR nižší než 45 ml/min. Jelikož je hypoglykemizující účinek ertugliflozinu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin snížený a u pacientů se závažnou těžkou poruchou ledvin pravděpodobně nepřítomný, je v případě potřeby další kontroly glykémie nutno zvážit přidání dalších antihyperglykemicky působících látek.* Maximální denní dávku metforminu má být nejlépe rozdělena na 2 - 3 denní dávky. Před zavazováním nasazení metforminu u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy. Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Segluromet, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky, viz SPC. *Porucha funkce jater:* Segluromet je u pacientů s poruchou funkce jater kontraindikován. *Starší pacienti (≥ 65 let):* U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost zhoršených renálních funkcí. Segluromet se má u starších pacientů používat opatrně, protože po nasazení ertugliflozinu se mohou objevit abnormality renálních funkcí. Pravidelné vyšetřování renálních funkcí je nezbytné při prevenci laktátové acidózy, zejména u starších pacientů. *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost přípravku Segluromet u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Přípravek se má užívat p.o. 2x denně s jídlem, aby se omezily gastrointestinální NÚ spojené s metforminem. V případě potíží s polykáním je možné tabletu rozlomit nebo rozdrtit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku; jakýkoli typ akutní metabolické acidózy; diabetické prekóma; závažné renální selhání (GFR nižší než 30 ml/min), onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESRD) nebo pacienti na dialýze; akutní stav s potenciálem narušit funkci ledvin; akutní nebo chronické onemocnění, která může vést ke tkáňové hypoxii. **Zvláštní upozornění:** Segluromet se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. *Laktátová acidóza:* V případě dehydratace má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se obrátit se na lékaře. Léčivé přípravky, které mohou akutně zhoršit renální funkci, se mají u pacientů léčených metforminem nasazovat opatrně. Dalšími rizikovými faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní nedostatečnost, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketozá, dlouhodobé hladovění a všechny stavy spojené s hypoxií, stejně jako současně užívání léčivých přípravků, které mohou vyvolat laktátovou acidózu. Pacienti a/nebo ošetřující osoby mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. Při výskytu podezřelých příznaků má pacient přestat užívat metformin a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l), zvýšenou aniontovou mezeru a zvýšený poměr laktát/pyruvát. Intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek může vést ke kontrastní látkou navozené nefropatii, která vede k akumulaci metforminu a ke zvýšenému riziku laktátové acidózy. Segluromet se proto má před zobrazovacím vyšetřením nebo v jeho průběhu vysadit, přičemž se nesmí znovu nasadit, dokud neuplyne nejméně 48 hod. za předpokladu, že byly vyšetřeny renální funkce. *Porucha funkce ledvin:* Segluromet se nemá nasazovat u pacientů s GFR nižší než 45 ml/min. Segluromet se má vysadit pokud je GFR setrvale nižší než 45 ml/min.* Segluromet se má vysadit v době *chirurgického zákroku* prováděného v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. Léčbu lze obnovit nejdříve 48 hod. po chirurgickém zákroku nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že byly vyšetřeny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní. *Hypotenze/deplece objemu:* Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu. Proto se po zahájení léčby přípravkem Segluromet může objevit symptomatická hypotenze, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min), starších pacientů (≥ 65 let), pacientů léčených diuretiky nebo u pacientů léčených antihypertenzivy s hypotenzí v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem Segluromet se má vyhodnotit a, pokud je to indikováno, napravit objemový status. Po zahájení léčby sledujte známky a příznaky. V důsledku svého mechanismu účinku ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, zvyšuje sérový kreatinin a snižuje eGFR. Zvýšení sérového kreatininu a snížení eGFR byly výraznější u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. Při stavech, které mohou vést ke ztrátám tekutin (např. gastrointestinální onemocnění), se u pacientů léčených ertugliflozinem doporučuje pečlivé sledování stavu objemu (např. tělesné vyšetření, měření tlaku krve, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do nápravy ztráty tekutin se doporučuje dočasně vysazení přípravku. *Diabetická ketoacidóza:* U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně ertugliflozinu, byly v klinických hodnoceních hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy, včetně život ohrožujících a smrtelných případů. V řadě případů byly projevy stavu atypické s pouze středně závažným zvýšením hodnot glukózy v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt diabetické ketoacidózy při vyšších dávkách ertugliflozinu pravděpodobnější. Při nespecifických příznacích, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolest břicha, velká žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost, se musí zvážit riziko diabetické ketoacidózy. Pokud se tyto příznaky objeví, je nutno pacienty ihned vyšetřit na ketoacidózu, bez ohledu na hladiny glukózy v krvi. U pacientů s podezřením na diabetickou ketoacidózu nebo s diagnostikovanou diabetickou ketoacidózou je nutno léčbu přípravkem ihned vysadit. Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu přípravkem Segluromet lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný. Před zahájením léčby přípravkem Segluromet se mají vzít v úvahu anamnestické faktory, které mohou ke ketoacidóze predisponovat. Mezi pacienty, kteří mohou být diabetickou ketoacidózou ohroženi více, patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk, pacienti se stavy vedoucími k omezenému příjmu potravy nebo s těžkou dehydratací, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti se zvýšenými požadavky na inzulín v důsledku akutního onemocnění, chirurgického zákroku nebo abusu alkoholu. Inhibitory SGLT2 se mají u těchto pacientů používat opatrně. Obnovení léčby inhibitory SGLT2 u pacientů s předchozí diabetickou ketoacidózou během léčby inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyl identifikován a vyřešen jiný jednoznačný vyvolávající faktor. Bezpečnost a účinnost přípravku Segluromet u pacientů s DM1 nebyla stanovena, Segluromet se k léčbě pacientů s DM1 nemá používat. Omezené údaje z klinických hodnocení naznačují, že pokud jsou pacienti s DM1 léčeni inhibitory SGLT2, vyskytuje se diabetická ketoacidóza s častou frekvencí. *Amputace na dolních končetinách:* V dlouhodobé studii kardiovaskulárních dopadů VERTIS, což byla studie u pacientů s DM2 a prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním, byly netraumatické amputace na dolních končetinách (především prstů) hlášeny u skupiny léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg s incidencí 2,0 % (0,57 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků), u skupiny léčené ertugliflozinem v dávce 15 mg s incidencí 2,1 % (0,60 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků) a u skupiny léčené placebem s incidencí 1,6 % (0,47 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků). Míra výskytu příhody spočívající v amputaci na dolních končetinách byla 0,75 příhody na 100 paciento-roků u ertugliflozinu v dávce 5 mg a 0,96 příhody u ertugliflozinu v dávce 15 mg versus 0,74 příhody u placeba. Zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (především prstů) bylo pozorováno v dlouhodobých klinických studiích inhibitorů SGLT2 u DM2. Není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité pacienty s diabetem poučit ohledně rutinní preventivní péče o nohy.* *Mykotické infekce genitálií a infekce močového ústrojí:* Ertugliflozin zvyšuje riziko mykotických infekcí genitálií. V klinických hodnoceních inhibitorů SGLT2 byl rozvoj mykotických infekcí genitálií pravděpodobnější u pacientů s mykotickými infekcemi genitálií v anamnéze a u neobřezaných mužů.

Exkrece glukózy močí může být spojena se zvýšeným rizikem infekcí močového ústrojí. Během léčby pyelonefritidy nebo urosepsy se má zvážit dočasné vysazení ertugliflozinu. *Nekrotizující fasciitida perinea*: U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek vysadit a rychle zahájit léčbu. *Starší pacienti*: Starší pacienti mohou být ve vyšší míře ohroženi deplecí objemu a poruchou funkce ledvin. Pacienti ve věku 65 let a starší léčení ertugliflozinem měli ve srovnání s mladšími pacienty vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu. Riziko laktátové acidózy související s metforminem se s pacientovým věkem zvyšuje, protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost poruchy jaterních, renálních nebo srdečních funkcí než u mladších pacientů. V dlouhodobé studii VERTIS CV sledující kardiovaskulární dopady byla bezpečnost a účinnost u pacientů ve věku 65 let a starších podobná jako u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů častěji vyšetřujte renální funkce. *Srdeční selhání*: Z klinických studií s ertugliflozinem nejsou žádné zkušenosti u pacientů s třídou IV dle NYHA. *Laboratorní vyšetření moči*: Vzhledem k mechanismu účinku ertugliflozinu budou u pacientů užívajících přípravek testů z moči pozitivní na glukózu. Sledování glykemické kontroly pomocí stanovení 1,5 AG se nedoporučuje, protože měření 1,5 AG není při hodnocení glykemické kontroly u pacientů užívajících inhibitory SGLT2 spolehlivé.* Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce**: Studie farmakokinetických lékových interakcí nebyly s přípravkem Segluromet provedeny; nicméně takové studie byly provedeny s ertugliflozinem a metforminem, jednotlivými léčivými látkami přípravku Segluromet. *Ertugliflozin*: Ertugliflozin může zvyšovat diuretické účinky diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Inzulin a inzulínová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Ertugliflozin může riziko hypoglykémie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulínem a/nebo inzulínovým sekretagogem. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. *Metformin*: Současné podávání se nedoporučuje; Alkohol (Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zejména při hladovění, malnutrici nebo poruše funkce jater.); Jodované kontrastní látky (Přípravek Segluromet se musí vysadit před zobrazovacím vyšetřením nebo v jeho průběhu a nesmí se znovu nasadit, dokud neuplyne nejméně 48 hodin, za předpokladu, že byly vyšetřeny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní.). Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkce, což může zvýšit riziko laktátové acidózy, jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisté angiotensinového receptoru II a diuretika, zvláště kličková diuretika. Při nasazování nebo užívání takovýchto léčivých přípravků v kombinaci s metforminem je nezbytné pečlivě sledování renálních funkcí. Metformin je substrátem transportéru OCT1 i OCT2. Současné podávání metforminu s; inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu; induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu; inhibitory OCT2 (jako jsou cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib a isavukonazol) může snížit renální eliminaci metforminu a tím vést ke zvýšení plazmatické koncentrace metforminu; inhibitory OCT1 i OCT2 (jako jsou krizotinib a olaparib) může změnit účinnost a renální eliminaci metforminu. Proto se zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučuje opatrnost při současném podávání těchto léků s metforminem, protože může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace metforminu. Je-li to zapotřebí, je možné zvážit úpravu dávky metforminu, protože inhibitory a induktory OCT mohou změnit účinnost metforminu. Glukokortikoidy, beta 2 agonisté a diuretika mají vlastní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je nutno informovat, přičemž monitorování krevní glukózy musí být prováděno častěji, zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. V případě potřeby musí být dávka antidiabetického léčivého přípravku během léčby dalším léčivým přípravkem a po jeho vysazení upravena. **Fertilita, těhotenství, kojení**: Údaje o podávání přípravku Segluromet těhotným ženám nejsou k dispozici. Omezený soubor údajů naznačuje, že užívání metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Údaje o podávání ertugliflozinu těhotným ženám jsou omezené. Na základě výsledků studií na zvířatech může ertugliflozin ovlivňovat renální vývoj a zrání. Přípravek Segluromet se proto v těhotenství nemá užívat. Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti ertugliflozinu v lidském mateřském mléce, vlivu na kojení ani o vlivu na tvorbu mléka. Metformin je přítomen v lidském mateřském mléce. Ertugliflozin a metformin jsou přítomny v mléce laktujících potkanů. Ertugliflozin měl vliv na potomstvo laktujících potkanů. U juvenilních potkanů léčených ertugliflozinem byly pozorovány farmakologicky zprostředkované účinky. Jelikož ke zrání lidských ledvin dochází in utero a během prvních 2 let života, kdy může dojít k expozici prostřednictvím kojení, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Segluromet se nemá podávat během kojení. Vliv přípravku Segluromet na fertilitu u lidí nebyl studován. **Nežádoucí účinky**: Bezpečnost a snášenlivost ertugliflozinu byla hodnocena v 7 placebem nebo aktivním komparátorem kontrolovaných studiích zahrnujících celkem 3 409 pacientů s diabetem mellitem typu 2 léčených ertugliflozinem v dávkách 5 mg nebo 15 mg. Dále byla bezpečnost a snášenlivost ertugliflozinu u pacientů s diabetem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním hodnocena ve studii VERTIS CV (viz bod 5.1) zahrnující celkem 5 493 pacientů léčených ertugliflozinem v dávkách 5 mg nebo 15 mg a střední hodnotou trvání expozice 2,9 roku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v celém klinickém programu byly vulvovaginální mykotické infekce a další mykotické infekce ženských genitálií, viz SPC. **Uchovávání**: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci**: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko **Registrační čísla**: Segluromet 2,5 mg/850 mg potahované tablety: EU/1/18/1265/001-007, EU/1/18/1265/029; Segluromet 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety: EU/1/18/1265/008-014, EU/1/18/1265/030; Segluromet 7,5 mg/850 mg potahované tablety: EU/1/18/1265/015-021, EU/1/18/1265/031. **Datum revize textu**: 25.10.2021.* **RCN** 000018886-CZ.

*Všimněte si, prosím, změn v souhrnu informací o léčivém přípravku.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.



Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, Tel.: +420 233 010 111, , www.msd.cz

ISI-3169