

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane  
Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane  
Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane  
Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

### Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 7,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) oraz 850 mg metforminy chlorowodoru.

### Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 7,5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

### Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Beżowa owalna tabletki powlekane o wymiarach 18 mm x 10 mm z „2,5/850” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

### Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Różowa owalna tabletki powlekane o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z „2,5/1000” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

### Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Ciemenobrazowa owalna tabletki powlekane o wymiarach 18 mm x 10 mm z „7,5/850” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

### Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Czerwona owalna tabletki powlekane o wymiarach 19,1 mm x 10,6 mm z „7,5/1000” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Segluromet jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu cukrzycy typu 2 pomocniczo wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych:

- u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych metforminą i tymi produktami leczniczymi
- u pacjentów już leczonych ertugliflozyną w skojarzeniu z metforminą w postaci osobnych tabletek.

Wyniki badań dotyczące leczenia skojarzonego, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz badanych populacji pacjentów, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki dwa razy na dobę. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie na podstawie obecnie stosowanego przez pacjenta schematu leczenia, skuteczności oraz tolerancji, stosując zalecaną dawkę dobową wynoszącą 5 mg lub 15 mg ertugliflozyny i nie przekraczając jednocześnie zalecanej maksymalnej dobowej dawki metforminy.

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową zaleca się wyrównanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Segluromet (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy przyjmować dwóch dawek produktu leczniczego Segluromet jednocześnie.

#### *Dorośli z prawidłową czynnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] $\geq$ 90 ml/min)*

*Pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną glikemią podczas leczenia metforminą (samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy)*

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Segluromet powinna zapewniać dostarczanie 2,5 mg ertugliflozyny dwa razy na dobę (dawka dobową 5 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki już przyjmowanej. U pacjentów dobrze tolerujących całkowitą dawkę dobową ertugliflozyny wynoszącą 5 mg, dawkę można zwiększyć do całkowitej dawki dobowej ertugliflozyny wynoszącej 15 mg, jeżeli konieczne jest zapewnienie dodatkowej kontroli glikemii.

*Pacjenci stosujący dotąd leczenie osobnymi tabletkami ertugliflozyny i metforminy*

Pacjenci stosujący dotąd leczenie osobnymi tabletkami ertugliflozyny (całkowita dawka dobową 5 mg lub 15 mg) i metforminy i zmieniający na leczenie produktem leczniczym Segluromet powinni otrzymać takie same dawki dobowe ertugliflozyny i metforminy, jakie już przyjmują lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia pod względem terapeutycznym.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Segluromet w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wartość eGFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie oznaczać co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z GFR mniejszym niż 45 ml/min (patrz punkt 4.4).

Skuteczność działania hipoglikemizującego ertugliflozyny jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych leków o działaniu hipoglikemizującym (patrz punkt 4.4).

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie dzielona na 2-3 dawki na dobę. Przed rozpoczęciem stosowania metforminy u pacjentów z GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma produktu leczniczego Segluromet o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Ertugliflozyna</u>
60-89	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg.  Można rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku pogarszającej się czynności nerek.</i>	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 15 mg.  Rozpoczęcie leczenia od podawania dawki wynoszącej 5 mg. W razie potrzeby należy zwiększyć dawkę do 15 mg w celu kontroli glikemii</i>
45-59	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg.  Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</i>	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 15 mg.  Rozpoczęcie leczenia od podawania dawki wynoszącej 5 mg. W razie potrzeby należy zwiększyć dawkę do 15 mg w celu kontroli glikemii</i>
30-44	<i>Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg.  Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</i>	<i>Nie zaleca się rozpoczynania leczenia.</i>
< 30	<i>Metformina jest przeciwwskazana.</i>	<i>Nie zaleca się.</i>

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Segluromet jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek. Ponieważ po rozpoczęciu leczenia ertugliflozyną mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, a także wiadomo, że metformina jest głównie wydalana przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Segluomet u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne jest systematyczne monitorowanie czynności nerek, aby zapobiec wystąpieniu kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Segluomet u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Segluomet należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych ze stosowaniem metforminy. W przypadku trudności z połykaniem, tabletkę można przełamać lub pokruszyć, ponieważ lek dostępny jest w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa [ang. DKA, diabetic ketoacidosis]);
- cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- ciężka niewydolność nerek (GFR mniejszy niż 30 ml/min), schyłkowa niewydolność nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.4);
- ostre stany, które mogą prowadzić do zmiany czynności nerek, takie jak:
  - odwodnienie,
  - ciężkie zakażenie,
  - wstrząs;
- ostra lub przewlekła choroba, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taka jak:
  - niewydolność serca lub układu oddechowego,
  - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
  - wstrząs;
- zaburzenia czynności wątroby;
- ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ogólne

Produktu leczniczego Segluomet nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

#### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występujące najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W wyniku nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do fachowego personelu medycznego.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne [ang. NLPZ, non-steroidal anti-inflammatory drugs]). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

#### Podanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Segluomet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go, przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Segluomet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność ertugliflozyny przy kontrolowaniu glikemii jest zależna od czynności nerek; z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdza się zmniejszoną skuteczność działania hipoglikemizującego, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Segluomet u pacjentów z GFR poniżej 45 ml/min. Produkt leczniczy Segluomet należy odstawić, jeśli GFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min.

Wartość GFR powinna być obliczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). U pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w przypadku występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

#### Zabieg chirurgiczny

Stosowanie produktu leczniczego Segluomet musi być przerwane na czas wykonywania zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego lub wznowienia odżywiania doustnego, o ile dokonano ponownej oceny czynności nerek i stwierdzono, że jest stabilna.

#### Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Z tego względu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Segluomet (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl mniejszy niż 60 ml/min), u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których w przeszłości występowało niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Segluomet należy ocenić status objętości wewnątrznaczyniowej i wyrównać ją, jeśli są ku temu wskazania. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych oraz podmiotowych.

Ze względu na swój mechanizm działania, ertugliflozyna wywołuje diurezę osmotyczną i zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejsza wartość eGFR. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie wartości eGFR były wyższe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów ustrojowych (np. zaburzenia żołądka i jelit), zaleca się staranne monitorowanie statusu objętości (np. badanie fizykalne, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym oznaczenie hematokrytu) i poziomu elektrolitów u pacjentów otrzymujących ertugliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Segluromet do czasu wyrównania niedoboru płynów ustrojowych.

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. DKA), w tym zagrażającej życiu i zakończonej zgonem, u pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym ertugliflozyną. W wielu przypadkach objawy tego powikłania były nietypowe, np. odnotowano jedynie umiarkowane zwiększenie stężenia glukozy we krwi wynoszące poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy prawdopodobieństwo wystąpienia DKA jest większe przy stosowaniu większych dawek ertugliflozyny.

Ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej trzeba rozważyć w przypadku wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, uczucie splątania, nietypowe zmęczenie lub senność. W przypadku wystąpienia tych objawów u pacjenta należy natychmiast wykonać badanie w kierunku kwasicy ketonowej, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Segluromet.

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie produktem leczniczym Segluromet można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Segluromet, należy rozważyć czynniki w wywiadzie chorobowym pacjenta, które mogą predysponować go do rozwoju kwasicy ketonowej.

Do osób, które mogą być obciążone większym ryzykiem rozwoju DKA należą pacjenci z niską rezerwą czynnościową komórek beta trzustki (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z niskim stężeniem peptydu C lub z utajoną cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. LADA, latent autoimmune diabetes in adults) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjenci ze stanami, które prowadzą do ograniczonego spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, pacjenci stosujący zmniejszone dawki insuliny oraz pacjenci ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2.

Nie zaleca się ponownego rozpoczynania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej podczas leczenia inhibitorem SGLT2 DKA, chyba że stwierdzono i wyeliminowano u pacjenta inny wyraźny czynnik wywołujący to powikłanie.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Segluromet u pacjentów z cukrzycą typu 1 i z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego Segluromet w leczeniu tej grupy pacjentów z cukrzycą typu 1. Ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często podczas leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 inhibitorami SGLT2.

### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV (ang. eValuation of ERTugliflozin effIcacy and Safety, CardioVascular), prowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, zgłaszano przypadki nieurazowych amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp), występujących z częstością 2,0% (0,57 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, 2,1% (0,60 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 15 mg i 1,6% (0,47 pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania amputacji w obrębie kończyn dolnych wyniosła 0,75 i 0,96 w porównaniu z 0,74 zdarzeń na 100 pacjentolat, odpowiednio, w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i ertugliflozyny w dawce 15 mg w porównaniu z placebo. W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 prowadzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Nie wiadomo, czy jest to działanie wspólne dla całej klasy terapeutycznej. Pacjentom z cukrzycą należy udzielić porady w sprawie zasad rutynowej profilaktycznej pielęgnacji stóp.

### Hipoglikemia podczas jednoczesnego stosowania insuliny i leków zwiększających wydzielanie insuliny

Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, o których wiadomo, że wywołują hipoglikemię (patrz punkt 4.8). Z tego względu należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Segluomet (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Ertugliflozyna zwiększa ryzyko zakażeń grzybiczych narządów płciowych. W badaniach inhibitorów SGLT2 u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi narządów płciowych w wywiadzie oraz u nieobrzezanych mężczyzn stwierdzono większe prawdopodobieństwo rozwoju zakażeń grzybiczych narządów płciowych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować i odpowiednio leczyć.

### Zakażenia układu moczowego

Wydalenie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczowo-pochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

### Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Segluomet i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ryzyko kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą zwiększa się z wiekiem pacjenta, gdyż u pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności



wątroby, nerek lub serca jest większe niż u młodszych pacjentów. W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na układ sercowo-naczyniowy VERTIS CV, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były podobne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów w podeszłym wieku należy częściej oceniać czynność nerek.

#### Niewydolność serca

Nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association).

#### Badania laboratoryjne moczu

Ze względu na mechanizm działania ertugliflozyny u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Segluromet wynik badania na obecność glukozy w moczu będzie dodatni. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

#### Wpływ na wyniki oznaczenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania stopnia kontroli glikemii przy pomocy oznaczenia 1,5-AG z tego względu, że pomiary stężenia 1,5-AG nie są wiarygodnym odzwierciedleniem stopnia kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących leki zawierające inhibitor SGLT2. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Segluromet z produktami leczniczymi; natomiast badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Segluromet: ertugliflozyny i metforminy.

#### Ertugliflozyna

##### Interakcje farmakodynamiczne

##### *Leki moczopędne*

Ertugliflozyna może nasilać działanie leków moczopędnych i w efekcie może zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

##### *Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny*

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny. Z tego względu może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z produktem leczniczym Segluromet (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

##### Interakcje farmakokinetyczne

##### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ertugliflozyny

Metabolizm z udziałem enzymów UGT1A9 i UGT2B7 jest głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników z zastosowaniem pojedynczej dawki wskazują, że sitagliptyna, metformina, glimepiryd, ani symwastatyna nie mają wpływu na farmakokinetykę ertugliflozyny.

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampiny (induktora UGT i CYP) powoduje zmniejszenie AUC i  $C_{max}$  ertugliflozyny odpowiednio o 39% i 15%. To zmniejszenie ekspozycji nie jest uznawane za istotne klinicznie i z tego względu nie zaleca się modyfikacji dawki. Nie oczekuje się, aby inne induktory (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) miały istotny klinicznie wpływ na produkt leczniczy.

Nie badano klinicznie wpływu inhibitorów UGT na właściwości farmakokinetyczne ertugliflozyny, ale możliwe zwiększenie ekspozycji na ertugliflozynę spowodowane inhibicją UGT nie jest uznawane za istotne klinicznie.

#### Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wskazują, że ertugliflozyna nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne sitagliptyny, metforminy i glimepirydu.

Jednoczesne podawanie symwastatyny z ertugliflozyną powodowało zwiększenie AUC i  $C_{max}$  symwastatyny odpowiednio o 24% i 19% oraz zwiększenie AUC i  $C_{max}$  kwasu symwastatyny odpowiednio o 30% i 16%. Mechanizm odpowiedzialny za niewielkie zwiększenie stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny jest nieznan, ale nie polega na hamowaniu OATP przez ertugliflozynę. Te zwiększenia nie są uznawane za istotne klinicznie.

#### Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie.

#### *Alkohol*

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

#### *Środki kontrastowe zawierające jod*

Stosowanie produktu leczniczego Segluromet musi być przerwane przed badaniem lub w momencie wykonywania badania obrazowego i niewznawiane przez co najmniej 48 godzin po badaniu, o ile przeprowadzono ponowną ocenę czynności nerek i potwierdzono, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Skójazzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Niektóre produkty lecznicze mogą wpływać negatywnie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) II, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności diuretyki pętlowe. Podczas rozpoczynania leczenia lub stosowania tych produktów leczniczych w skójazzeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

#### *Transportery kationów organicznych (ang. OCT, organic cation transporters)*

Metformina jest substratem obydwu transporterów: OCT1 i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z

- Inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może spowodować zmniejszenie skuteczności metforminy.
- Induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może spowodować zwiększenie wchłaniania metforminy w przewodzie pokarmowym i wzrost jej skuteczności.
- Inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie eliminacji metforminy przez nerki, a w związku z tym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.
- Inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb), może zmienić skuteczność oraz sposób eliminacji metforminy przez nerki.

Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku podawania tych leków jednocześnie z metforminą ze względu na możliwość zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. W razie potrzeby można rozważyć modyfikację dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą zmieniać skuteczność metforminy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych i leki moczopędne wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. W razie konieczności należy dostosować dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego podczas leczenia innym produktem leczniczym lub podczas jego odstawiania.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Segluromet u kobiet w okresie ciąży.

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Ilość danych dotyczących stosowania ertugliflozyny u kobiet w ciąży jest ograniczona. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że ertugliflozyna może wpływać na rozwój i dojrzewanie nerek (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Segluromet u kobiet w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Brak informacji na temat obecności ertugliflozyny w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wytwarzanie pokarmu. Metformina jest obecna w mleku ludzkim. Ertugliflozyna i metformina są obecne w mleku karmiących samic szczurów. Ertugliflozyna miała wpływ na potomstwo karmione mlekiem samic szczurów.

U młodych szczurów leczonych ertugliflozyną obserwowano skutki o podłożu farmakologicznym (patrz punkt 5.3). Ponieważ dojrzewanie nerek u ludzi zachodzi w macicy (*in utero*) i przez pierwsze 2 lata życia, gdy możliwe jest karmienie piersią, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy Segluromet nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Segluromet na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu ertugliflozyny lub metforminy na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Segluromet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Segluromet w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, a także o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych takich jak zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### Ertugliflozyna i metformina

Bezpieczeństwo stosowania jednocześnie podawanej ertugliflozyny i metforminy oceniano u 1083 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych przez 26 tygodni łącznie w dwóch badaniach z grupą kontrolną placebo oceniających stosowanie ertugliflozyny jako terapii uzupełniającej do metforminy oraz stosowanie ertugliflozyny, jako terapii uzupełniającej do sitagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.1). Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych w tych dwóch badaniach były podobne do działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania ertugliflozyny. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w zbiorczej analizie danych z obu tych badań z grupą kontrolną placebo, w których zastosowano metforminę w porównaniu do trzech badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących stosowania ertugliflozyny (patrz poniżej).

#### Ertugliflozyna

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny oceniono w 7 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny produkt porównawczy, w których wzięło udział łącznie 3409 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg. Dodatkowo bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ertugliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w badaniu VERTIS CV (patrz punkt 5.1) prowadzonym z udziałem łącznie 5493 pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, w którym średni czas trwania ekspozycji wynosił 2,9 lat.

#### Zestawienie badań z grupą kontrolną placebo

Główną ocenę bezpieczeństwa stosowania przeprowadzono z wykorzystaniem zestawienia danych z trzech 26-tygodniowych badań z grupą kontrolną placebo. Ertugliflozyna była stosowana w monoterapii w jednym badaniu i jako leczenie uzupełniające w dwóch pozostałych badaniach (patrz punkt 5.1). Te dane odzwierciedlają ekspozycję 1029 pacjentów na ertugliflozynę ze średnim czasem trwania ekspozycji wynoszącym około 25 tygodni. Pacjenci otrzymywali ertugliflozynę w dawce 5 mg (N=519), ertugliflozynę w dawce 15 mg (N=510) lub placebo (N=515) raz na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w całym programie badań klinicznych były: zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych. Ciężka cukrzycowa kwasica ketonowa występowała rzadko. Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”, w którym przedstawiono częstości występowania, oraz punkt 4.4.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC, system organ class). Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z grupą kontrolną otrzymującą aktywny produkt porównawczy oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych <sup>*,†,1</sup> Zakażenia dróg moczowych <sup>†,1</sup>
Często	Drożdżakowe zapalenie żołądki oraz inne zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych <sup>*,†,1</sup>
Nieznana	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) <sup>*</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Hipoglikemia <sup>*,†,1</sup>
Rzadko	Cukrzycowa kwasica ketonowa <sup>*,†,1</sup>
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa <sup>*,2</sup> , niedobór witaminy B <sub>12</sub> <sup>‡,2</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zaburzenia smaku <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa <sup>*,†,1</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Objawy ze strony przewodu pokarmowego <sup>§,2</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby <sup>2</sup> , zapalenie wątroby <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko	Rumień <sup>2</sup> , świąd <sup>2</sup> , pokrzywka <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Częstsze oddawanie moczu <sup>¶,1</sup>
Niezbyt często	Dysuria <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej <sup>†,1</sup>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Świąd pochwy i sromu <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Uczucie pragnienia <sup>#,1</sup>
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	Zmiana stężenia lipidów w surowicy <sup>§,1</sup> , zwiększenie stężenia hemoglobiny <sup>§,1</sup> , zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (ang. BUN) <sup>§,1</sup>

<sup>1</sup> Działania niepożądane ertugliflozyny.

<sup>2</sup> Działania niepożądane metforminy.

\* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.

‡ Długotrwałe leczenie metforminą wiąże się ze zmniejszonym wchłanianiem witaminy B<sub>12</sub>, co w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B<sub>12</sub> (np. niedokrwiłości megaloblastycznej).

§ Zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu, występują najczęściej w momencie rozpoczęcia leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

¶ W tym: częstomocz, nagłe parcie na mocz, wielomocz, zwiększenie ilości oddawanego moczu i oddawanie moczu w nocy.

# W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.

- <sup>b</sup> W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo średnie zmiany procentowe w odniesieniu do wartości wyjściowej w zakresie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C wynosiły odpowiednio 5,8% i 8,4% w porównaniu z 3,2%; stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło odpowiednio 2,8%, 5,7% w porównaniu z 1,1%; jednakże stężenia cholesterolu frakcji HDL-C: 6,2% i 7,6% w porównaniu z 1,9%. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo, mediana zmian procentowych w odniesieniu do oceny wyjściowej w zakresie stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio -3,9% i -1,7% oraz 4,5%.
- <sup>B</sup> Odsetek osób, u których przynajmniej 1 raz stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej 2,0 g/dl, był większy w grupach stosujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg (odpowiednio 4,7% i 4,1%) w porównaniu z grupą placebo (0,6%).
- <sup>à</sup> Odsetek osób, u których kiedykolwiek wykazano zwiększenie wartości BUN o  $\geq 50\%$  i wartość BUN przekraczającą górną granicę normy ( $> \text{GGN}$ ), był liczbowo większy w grupie stosującej ertugliflozynę w dawce 5 mg i większy w grupie przyjmującej dawkę 15 mg (odpowiednio 7,9% i 9,8%) w porównaniu z grupą placebo (5,1%).

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa (ertugliflozyna)

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości. Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, stan przedomdleniowy, omdlenie, niedociśnienie tętnicze i niedociśnienie ortostatyczne) była niska ( $< 2\%$ ) i nie różniła się znacząco między grupami otrzymującymi ertugliflozynę a grupami otrzymującymi placebo. Analizy dotyczące podgrup pacjentów z obszerniejszego zestawienia danych z badań Fazy 3 wykazały, że u pacjentów z eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat oraz u pacjentów stosujących leki moczopędne częstość występowania zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej była wyższa w grupach stosujących ertugliflozynę w porównaniu z grupami porównawczymi (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  częstość występowania w grupach stosujących ertugliflozynę 5 mg, ertugliflozynę 15 mg i leczenie porównawcze wynosiła odpowiednio 5,1%, 2,6%, i 0,5%, a w przypadku pacjentów z eGFR wynoszącym od 45 do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  częstość występowania wynosiła odpowiednio 6,4%, 3,7%, i 0%.

### Hipoglikemia (ertugliflozyna)

Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii była zwiększona w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg (5,0% i 4,5%) w porównaniu z placebo (2,9%). W tej populacji częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 0,4% w każdej grupie. Podczas stosowania ertugliflozyny w monoterapii przypadki hipoglikemii występowały u 2,6% pacjentów w obu grupach leczonych ertugliflozyną i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas stosowania ertugliflozyny, jako leczenia uzupełniającego z metforminą przypadki hipoglikemii występowały u 7,2% i 7,8% pacjentów leczonych ertugliflozyną odpowiednio w dawce 5 mg i 15 mg oraz u 4,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Po dodaniu ertugliflozyny do leczenia metforminą i porównaniu z leczeniem pochodną sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii była większa w przypadku pochodnej sulfonilomocznika (27%) w porównaniu do ertugliflozyny (odpowiednio 5,6% i 8,2% dla ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg).

W badaniach cząstkowych VERTIS CV, częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii wynosiła 39,4%, 38,9% i 37,5% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo, gdy ertugliflozynę dodano do insuliny podawanej z metforminą lub bez metforminy. Gdy ertugliflozynę dodano do pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 7,3%, 9,3% i 4,2% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo. Gdy ertugliflozynę dodano do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania hipoglikemii wynosiła odpowiednio 20,0%, 26,5% i 14,5% w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i placebo.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmowali produkty zawierające insulinę, pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy jako leczenie podstawowe, udokumentowano hipoglikemię u odpowiednio 36%, 27% i 36% pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa (ertugliflozyna)

W badaniu VERTIS CV, kwasicę ketonową stwierdzono u 19 (0,3%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 2 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo. W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną kwasicę ketonową stwierdzono u 3 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0,0% pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4).

#### Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej oraz zdarzenia związane z nerkami (ertugliflozyna)

Początkowe zwiększenie średniego stężenia kreatyniny i zmniejszenie średniej wartości eGFR u pacjentów leczonych ertugliflozyną miały ogólnie charakter przejściowy w przypadku ciągłego leczenia. U pacjentów, u których stwierdzono w punkcie początkowym umiarkowane zaburzenia czynności nerek, zaobserwowano większe średnie zmiany, które nie powróciły do wartości początkowych w 26. tygodniu; zmiany te ustąpiły po zakończeniu leczenia.

W badaniu VERTIS CV, leczenie ertugliflozyną wiązało się z początkowym zmniejszeniem średniej wartości eGFR (w 6. tygodniu, -2,7, -3,8 i -0,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odpowiednio w grupie otrzymującej ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg i w grupie placebo), a następnie z powrotem do wartości wyjściowej. Do tygodnia 260. nieprzerwane leczenie ertugliflozyną wiązało się z wolniejszym spadkiem wartości eGFR w porównaniu z placebo.

W badaniu VERTIS CV, częstość występowania działań niepożądanych związanych z nerkami (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność przednerkowa) wynosiła odpowiednio 4,2%, 4,3% i 4,7% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w całej populacji oraz 9,7%, 10,0% i 10,2% odpowiednio u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo w grupie pacjentów z eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Zakażenia grzybicze narządów płciowych (ertugliflozyna)

W zbiorczej analizie danych z trzech badań klinicznych z grupą kontrolną placebo zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych (np. zakażenie drożdżakowe narządów płciowych, zakażenia grzybicze narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy) występowały u odpowiednio 9,1%, 12% i 3,0% kobiet leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Wśród kobiet zakończenie leczenia z powodu grzybiczych zakażeń narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,6% i 0% pacjentek leczonych ertugliflozyną i placebo (patrz punkt 4.4).

W tej samej zbiorczej analizie danych zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych (np. drożdżakowe zapalenie żołędzi, zapalenie żołędzi i napletka, zakażenie narządów płciowych, zakażenie grzybicze narządów płciowych) występowały u odpowiednio 3,7%, 4,2% i 0,4% mężczyzn leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych występowały częściej u nieobrzezanych mężczyzn. Wśród mężczyzn zakończenie leczenia z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,2% i 0% pacjentów leczonych ertugliflozyną i placebo. W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie stulejki i sporadycznie wykonywano zabieg obrzezania (patrz punkt 4.4).

#### Zakażenia dróg moczowych (ertugliflozyna)

W badaniu VERTIS CV, zakażenia dróg moczowych występowały u 12,2%, 12,0% i 10,2% pacjentów leczonych odpowiednio ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń dróg moczowych wynosiła odpowiednio

0,9%, 0,4% i 0,8% u pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

W 7 innych badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych w ramach programu prac rozwojowych nad ertugliflozyną częstość występowania zakażeń dróg moczowych wyniosła 4,0% i 4,1% w grupach otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg oraz 3,9% w grupach otrzymujących placebo. Działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie zgłoszono żadnych ciężkich przypadków.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Segluromet należy zastosować standardowe środki wspomagające (np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwację kliniczną, a także zastosować leczenie wspomagające), w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

#### Ertugliflozyna

Ertugliflozyna nie wykazywała żadnych działań toksycznych u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie pojedyncze dawki wynoszące do 300 mg i dawki wielokrotne wynoszące do 100 mg na dobę przez 2 tygodnie. Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych ostrych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania. Nie badano usuwania ertugliflozyny z organizmu metodą hemodializy.

#### Metformina

Odnotowano przypadki przedawkowania metforminy chlorowodoru, w tym spożycie dawki powyżej 50 g. Epizody hipoglikemii zgłoszono w około 10% przypadków, lecz nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem metforminy chlorowodoru. Występowanie kwasicy mleczanowej zgłoszono w około 32% przypadków przedawkowania metforminy (patrz punkt 4.4). Kwasica mleczanowa jest stanem nagłym, wymagającym hospitalizacji. Metformina może być usuwana z organizmu na drodze dializy, przy klirensie wynoszącym do 170 ml/min w dobrych warunkach hemodynamicznych. Z tego względu hemodializa może być przydatna, jako metoda usuwania nagromadzonego produktu leczniczego z organizmu pacjentów, u których podejrzewa się przedawkowanie metforminy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, złożone doustne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD23.

#### Mechanizm działania

Segluromet jest połączeniem dwóch leków hipoglikemizujących o dopełniających się mechanizmach działania: ertugliflozyny, będącej inhibitorem SGLT2 oraz metforminy chlorowodoru, należącym do leków z grupy biguanidów, który stosowany jest w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.



### Ertugliflozyna

SGLT2 jest najważniejszym białkiem transportowym odpowiedzialnym za reabsorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. Ertugliflozyna jest silnym, selektywnym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Hamując aktywność SGLT2, ertugliflozyna zmniejsza reabsorpcję nerkową filtrowanej glukozy i obniża próg nerkowy dla glukozy, zwiększając tym samym wydalanie glukozy z moczem.

### Metformina

Metformina jest lekiem hipoglikemizującym, który poprawia tolerancję glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, obniżając stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Jej farmakologiczne mechanizmy działania różnią się od innych grup doustnych leków hipoglikemizujących. Metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie, zmniejsza wchłanianie glukozy w jelitach oraz poprawia wrażliwość na insulinę poprzez zwiększenie obwodowego wychwytu i zużycia glukozy. W przeciwieństwie do pochodnych sulfonilomocznika, metformina nie wywołuje hipoglikemii ani u pacjentów z cukrzycą typu 2 ani u zdrowych osób, z wyjątkiem szczególnych okoliczności (patrz punkt 4.5), jak również nie powoduje hiperinsulinemii. Podczas leczenia metforminą wydzielanie insuliny pozostaje bez zmian, podczas gdy stężenie insuliny na czczo i całodobowa odpowiedź insulinowa w osoczu mogą ulec zmniejszeniu.

### Działanie farmakodynamiczne

#### Ertugliflozyna

##### *Wydalanie glukozy z moczem i objętość moczu*

Po podaniu pojedynczej i wielokrotnych dawek ertugliflozyny u zdrowych ochotników i u pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem. Modelowanie zależności dawka-odpowiedź wskazuje, że ertugliflozyna w dawce 5 mg i 15 mg powoduje niemal maksymalne wydalanie glukozy z moczem (ang. UGE, urinary glucose excretion) u pacjentów z cukrzycą typu 2, zapewniając odpowiednio 87% i 96% maksymalnej inhibicji.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią integralne części leczenia cukrzycy typu 2.

##### Kontrola glikemii

Skuteczność kontroli glikemii i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w połączeniu z metforminą oceniano w 4 wielośrodkowych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo i aktywnym lekiem porównawczym badaniach klinicznych Fazy 3 z udziałem 3643 pacjentów z cukrzycą typu 2. Pochodzenie rasowe pacjentów we wszystkich czterech badaniach było następujące: od 66,2% do 80,3% pacjentów rasy białej, od 10,6% do 20,3% Azjatów, od 1,9% do 10,3% rasy czarnej i od 4,5% do 7,4% rasy innej. Pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego stanowili od 15,6% do 34,5% badanej populacji. Średni wiek pacjentów w tych czterech badaniach wynosił od 55,1 do 59,1 lat (zakres od 21 do 86 lat); od 15,6% do 29,9% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a od 0,6% do 3,8% było w wieku  $\geq 75$  lat.

##### *Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą*

Łącznie 621 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą w monoterapii ( $\geq 1500$  mg/dobę) uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 2).

**Tabela 2: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo dla ertugliflozyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą\***

	<b>Ertugliflozyna 5 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,1	8,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,0
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)	
<b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	84,9	85,3	84,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-3,0	-2,9	-1,3
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,0)	

\* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

<sup>†</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. LS, least squares) skorygowana względem punktu czasowego, wcześniejszego leczenia hipoglikemizującego, wyjściowej wartości eGFR, grupy randomizacyjnej określonej na podstawie statusu menopauzy i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0,001$  w porównaniu z placebo.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

*Badanie czynnikowe dotyczące stosowania ertugliflozyny w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą*

Łącznie 1233 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną w dawce 100 mg w porównaniu z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi. Pacjentów, u których cukrzyca typu 2 była niedostatecznie kontrolowana w wyniku leczenia metforminą w monoterapii ( $\geq 1500$  mg/dobę), randomizowano do jednej z pięciu grup leczonych aktywnym lekiem: ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, sitagliptyną w dawce 100 mg lub sitagliptyną w dawce 100 mg w skojarzeniu z ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, które podawano raz na dobę, jako leczenie uzupełniające do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 3).

**Tabela 3: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu czynnikowym dotyczącym stosowania ertugliflozyny w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii\***

	<b>Ertugliflozyna 5 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 15 mg</b>	<b>Sitagliptyna 100 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 5 mg + Sitagliptyna 100 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 15 mg + Sitagliptyna 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Różnica w porównaniu z Sitagliptyną Ertugliflozyną 5 mg Ertugliflozyną 15 mg (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3) -0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3) -0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
<b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) <sup>§</sup>	120 (49,2) <sup>§</sup>
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Różnica w stosunku do Sitagliptyny (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,6)

\* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

‡ p < 0,001 w porównaniu z grupą kontrolną.

§ p < 0,001 w porównaniu do analogicznej dawki ertugliflozyny lub sitagliptyny (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

*Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną*

Łącznie 463 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą ( $\geq 1500$  mg/dobę) i sitagliptyną w dawce 100 mg raz na dobę uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą i sitagliptyną (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Wyniki uzyskane w 26. tygodniu w badaniu oceniającym stosowanie ertugliflozyny jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną\***

	<b>Ertugliflozyna 5 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,0	8,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,6)	
<b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>	50 (32,1) <sup>§</sup>	61 (39,9) <sup>§</sup>	26 (17,0)
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	87,6	86,6	86,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,1)	

\* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wcześniejszego leczenia hipoglikemizującego, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

‡  $p \leq 0,001$  w porównaniu z placebo.

§  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

*Badanie z grupą kontrolną przyjmującą lek aktywny oceniające stosowanie ertugliflozyny w porównaniu z glimepirydem jako leczeniem uzupełniającym w skojarzeniu z metforminą*  
 Łącznie 1326 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą w monoterapii uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym, 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek porównawczy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Tych pacjentów, którzy stosowali metforminę w monoterapii ( $\geq 1500$  mg/dobę), zrandomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub glimepirydu raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą. Początkowa dawka glimepirydu wynosiła 1 mg/dobę, a następnie była zwiększana do maksymalnej dawki wynoszącej 6 lub 8 mg/dobę (w zależności od wielkości zarejestrowanej maksymalnej dawki w danym kraju) lub do maksymalnej tolerowanej dawki, bądź była zmniejszana w celu zapobiegnięcia lub leczenia hipoglikemii. Średnia dobowo dawka glimepirydu wynosiła 3,0 mg (patrz Tabela 5).

**Tabela 5: Wyniki uzyskane w 52. tygodniu w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek porównującym ertugliflozynę z glibepirydem jako leczeniem uzupełniającym u pacjentów, których glikemia jest niedostatecznie kontrolowana w wyniku terapii metforminą\***

	<b>Ertugliflozyna 5 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 15 mg</b>	<b>Glibepiryd</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	7,8	7,8	7,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Różnica w stosunku do glibepirydu (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0; 0,2)	
<b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	87,9	85,6	86,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> )	-3,0	-3,4	0,9
Różnica w stosunku do glibepirydu (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8; -3,8)	

\* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wcześniejszego leczenia hipoglikemizującego, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.

‡ Co najmniej równoważność stwierdza się, jeśli górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności (CI) dla średniej różnicy wynosi poniżej 0,3%.

§ p < 0,001 w porównaniu z glibepirydem.

*Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy)*

W trwającym 18 tygodni randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowym badaniu cząstkowym VERTIS CV z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącym kontroli glikemii, łącznie 1065 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u których kontrola glikemii była niedostateczna (HbA1c w przedziale od 7% do 10,5%) w czasie stosowania leczenia podstawowego insuliną w dawce  $\geq 20$  jednostek na dobę (59% pacjentów przyjmowało także metforminę w dawce  $\geq 1500$  mg na dobę), randomizowano do grup otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 6).

**Tabela 6: Wyniki w 18. tygodniu uzyskane w badaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego ertugliflozyny w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy) u pacjentów z cukrzycą typu 2\***

	<b>Ertugliflozyna 5 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 370</b>	<b>N = 347</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,4	8,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> )	-0,8	-0,8	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> , 95% CI)	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,7; -0,4)	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5)	
<b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>	72 (20,7) <sup>§</sup>	78 (21,1) <sup>§</sup>	37 (10,7)
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 370</b>	<b>N = 347</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	93,8	92,1	93,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> )	-1,9	-2,1	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> , 95% CI)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,1; -1,1)	-1,9 <sup>‡</sup> (-2,4; -1,4)	

\* N obejmuje wszystkich randomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano, co najmniej jeden pomiar w ramach punktu końcowego.

<sup>†</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, warstwy wyodrębnionej na podstawie stosowanej insuliny, wyjściowej wartości eGFR oraz interakcji między punktem czasowym a leczeniem.

<sup>‡</sup> p < 0,001 w porównaniu z placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównań skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

*Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika*

W trwającym 18 tygodni randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu cząstkowym VERTIS CV z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącym kontroli glikemii, łącznie 330 pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u których kontrola glikemii była niedostateczna (HbA1c w przedziale od 7% do 10,5%) w czasie stosowania leczenia podstawowego metforminą w dawce  $\geq$  1500 mg na dobę i pochodną sulfonilomocznika, randomizowano do grup otrzymujących ertugliflozynę w dawce 5 mg, ertugliflozynę w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 7).

**Tabela 7: Wyniki w 18. tygodniu uzyskane w badaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego ertugliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2\***

	<b>Ertugliflozyna 5 mg</b>	<b>Ertugliflozyna 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 100</b>	<b>N = 113</b>	<b>N = 117</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,3	8,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> )	-0,9	-1,0	-0,2
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> , 95% CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,4)	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5)	
<b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>	37 (37,0) <sup>§</sup>	37 (32,7) <sup>§</sup>	15 (12,8)
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>N = 100</b>	<b>N = 113</b>	<b>N = 117</b>
Wartość wyjściowa (średnia)	92,1	92,9	90,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> )	-2,0	-2,4	-0,5
Różnica w stosunku do placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów <sup>†</sup> , 95% CI)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,3; -0,8)	-1,9 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,2)	

\* N obejmuje wszystkich randomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano, co najmniej jeden pomiar w ramach punktu końcowego.

<sup>†</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem punktu czasowego, wyjściowej wartości eGFR oraz interakcji między punktem czasowym a leczeniem.

<sup>‡</sup> p < 0,001 w porównaniu z placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównań skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

#### *Stężenie glukozy w osoczu na czczo*

W trzech badaniach z grupą kontrolną placebo leczenie ertugliflozyną przyniosło statystycznie istotną redukcję wartości FPG. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, skorygowane względem placebo redukcje wartości FPG wynosiły odpowiednio: 1,92 i 2,44 mmol/l w przypadku monoterapii, 1,48 i 2,12 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą oraz 1,40 i 1,74 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną.

Skojarzenie ertugliflozyny i sitagliptyny z podstawowym leczeniem metforminą spowodowało znacząco większą redukcję wartości FPG w porównaniu ze stosowaniem sitagliptyny lub ertugliflozyny w monoterapii. Skojarzenie ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg z sitagliptyną spowodowało stopniowe zmniejszenie wartości FPG - odpowiednio o 0,46 i 0,65 mmol/l w porównaniu z ertugliflozyną stosowaną w monoterapii lub odpowiednio o 1,02 i 1,28 mmol/l w porównaniu z sitagliptyną stosowaną w monoterapii.

#### *Skuteczność u pacjentów z wyjściową wartością HbA1c ≥ 9%*

W badaniu oceniającym leczenie ertugliflozyną w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z wyjściowymi wartościami HbA1c od 7,0 do 10,5%, skorygowane względem placebo redukcje wartości HbA1c w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c ≥ 9% wynosiły 1,31% i 1,43% odpowiednio w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg.

W badaniu z udziałem pacjentów, których glikemia była niedostatecznie kontrolowana za pomocą metforminy i u których wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 7,5-11,0%, w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c ≥ 10% leczenie ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną przyniosło redukcję wartości HbA1c odpowiednio: o 2,35% i 2,66%, w porównaniu z 2,10%, 1,30% i 1,82% w przypadku stosowania odpowiednio: ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i sitagliptyny w monoterapii.

### *Cisnienie tętnicze*

Stosowanie ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą przyniosło statystycznie istotny, skorygowany względem placebo spadek wartości SBP, wynoszący odpowiednio 3,7 mmHg oraz 4,5 mmHg. Stosowanie ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną przyniosło statystycznie istotny, skorygowany względem placebo spadek wartości SBP, wynoszący odpowiednio 2,9 mmHg i 3,9 mmHg.

W 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą lek aktywny, w którym oceniano stosowanie ertugliflozyny w porównaniu z glimepirydem, odnotowano zmniejszenie wyjściowej wartości SBP o 2,2 mmHg i 3,8 mmHg w przypadku ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, natomiast u pacjentów leczonych glimepirydem stwierdzono zwiększenie wartości SBP o 1,0 mmHg w stosunku do stanu wyjściowego.

### *Analiza podgrup pacjentów*

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w skojarzeniu z metforminą stwierdzono istotną klinicznie redukcję wartości HbA1c w podgrupach zdefiniowanych według wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, regionu geograficznego, wyjściowej wartości BMI, wyjściowej wartości HbA1c i czasu trwania cukrzycy typu 2.

### *Wpływ na układ sercowo-naczyniowy*

Wpływ stosowania ertugliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oceniono w wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, z grupą kontrolną placebo badaniu VERTIS CV prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym czas obserwacji zależał od liczby zdarzeń (ang. event-driven). W badaniu porównywano ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego sercowo-naczyniowego (ang. MACE, major adverse cardiovascular event) między grupą leczoną ertugliflozyną, a grupą otrzymującą placebo w przypadku, gdy produkty te stosowano uzupełniająco jednocześnie ze standardowym leczeniem przeciwcukrzycowym i przeciwmiażdżycowym.

Randomizowano łącznie 8246 pacjentów (placebo N=2747, ertugliflozyna w dawce 5 mg N=2752, ertugliflozyna w dawce 15 mg N=2747) i obserwowano ich średnio przez 3 lata. Średni wiek pacjentów wynosił 64 lata, a około 70% stanowili mężczyźni.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu cukrzyca typu 2 była niedostatecznie kontrolowana w punkcie wyjścia (HbA1c większe lub równe 7%). Średni czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił 13 lat, średnia wartość HbA1c w punkcie wyjścia wynosiła 8,2%, a średnia wartość eGFR wynosiła 76 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W punkcie wyjścia pacjenci leczeni byli jednym (32%) lub większą liczbą (67%) leków przeciwcukrzycowych, w tym metforminą (76%), insuliną (47%), pochodnymi sulfonilomocznika (41%), inhibitorami DPP-4 (11%) i agonistami receptora GLP-1 (3%).

Niemal u wszystkich pacjentów (99%) w punkcie wyjścia występowała potwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa. U około 24% pacjentów stwierdzono niewydolność serca w wywiadzie. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu VERTIS CV był czas upływający do wystąpienia po raz pierwszy MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udar mózgu bez skutku śmiertelnego).

Wykazano, że ertugliflozyna wykazuje równoważność w porównaniu z placebo pod względem wpływu na MACE (patrz Tabela 8). Wyniki uzyskane dla poszczególnych dawek wynoszących 5 mg i 15 mg odpowiadały wynikom uzyskanym w grupach otrzymujących obydwie dawki w ujęciu łącznym.

U pacjentów leczonych ertugliflozyną odsetek przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca był niższy niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 8 i Rycina 1).



**Tabela 8: Analiza dotycząca MACE i poszczególnych zdarzeń wchodzących w jego skład oraz przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca w badaniu VERTIS CV\***

Punkt końcowy <sup>†</sup>	Placebo (N=2747)		Ertugliflozyna (N=5499)		Współczynnik ryzyka w porównaniu z placebo z placebo (CI) <sup>‡</sup>
	N (%)	Częstość występowania zdarzenia (na 100 pacjentolat)	N (%)	Częstość występowania zdarzenia (na 100 pacjentolat)	
<b>MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udar mózgu bez skutku śmiertelnego)</b>	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
<b>Zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego</b>	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
<b>Udar mózgu bez skutku śmiertelnego</b>	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
<b>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
<b>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca<sup>#</sup></b>	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N = liczba pacjentów, CI (ang. confidence interval) = przedział ufności, CV (ang. cardiovascular) = sercowo-naczyniowy, MI (ang. myocardial infarction) = zawał mięśnia sercowego.

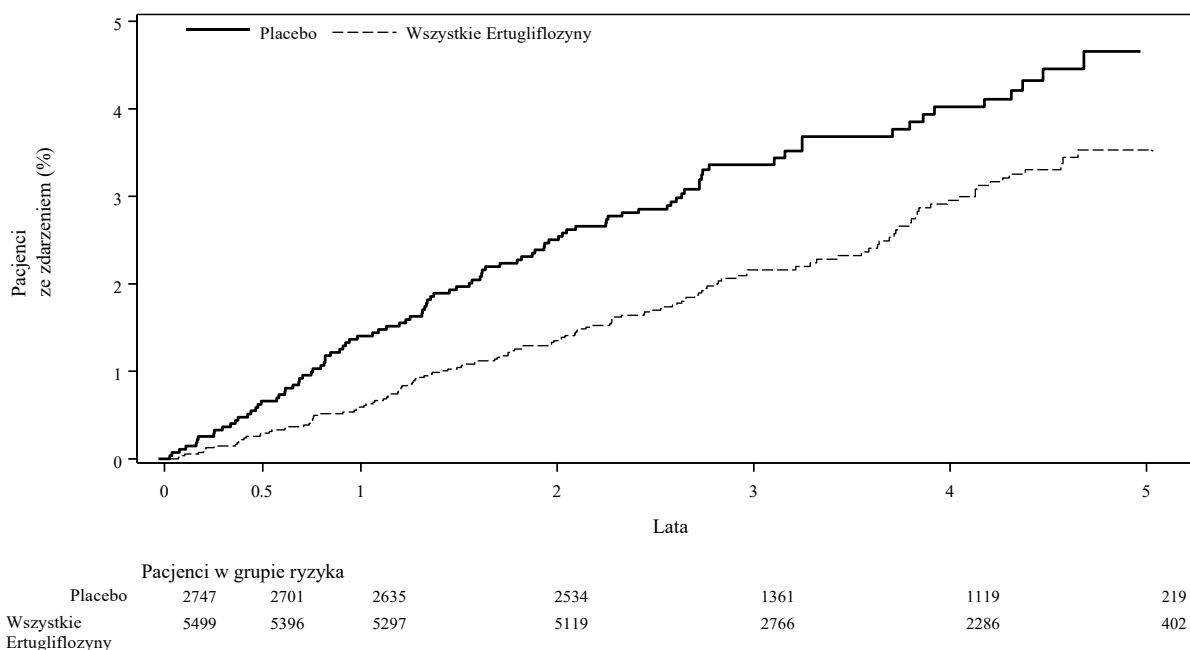
\* Grupa wyodrębniona do analizy zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat).

<sup>†</sup> MACE oceniono u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego przed końcem badania; zdarzenia, które wystąpiły ponad 365 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu leczniczego zostały ocenzone. Pozostałe punkty końcowe oceniono z uwzględnieniem wszystkich włączonych do badania pacjentów i zdarzeń, które wystąpiły w dowolnym czasie po podaniu pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do daty ostatniego kontaktu z pacjentem. Dla każdego punktu końcowego analizowano całkowitą liczbę pierwszych zdarzeń.

<sup>‡</sup> Dla MACE przedstawiono 95,6% CI, dla innych punktów końcowych przedstawiono 95% CI.

<sup>#</sup> Nie oceniano pod kątem istotności statystycznej, ponieważ nie była to część określonej z góry procedury kolejnego testowania hipotez.

## Rycina 1: Czas upływający do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca



### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Segluromet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Segluromet

Wykazano biorównoważność produktu leczniczego Segluromet w stosunku do równoczesnego podawania równoważnych dawek ertugliflozyny i metforminy w postaci tabletek.

### Ertugliflozyna

#### Informacje ogólne

Farmakokinetyka ertugliflozyny jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2. Średnie wartości AUC i  $C_{max}$  w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosiły odpowiednio: 398 ng·h/ml i 81 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 5 mg raz na dobę oraz 1193 ng·h/ml i 268 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 15 mg raz na dobę. Stan równowagi dynamicznej zostaje osiągnięty po upływie 4 do 6 dni stosowania ertugliflozyny w schemacie raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne ertugliflozyny nie są zależne od czasu, a w wyniku wielokrotnego dawkowania następuje maksymalnie 10-40% kumulacja leku w osoczu.

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 5 mg i 15 mg szczytowe stężenie ertugliflozyny w osoczu (mediana  $T_{max}$ ) stwierdza się po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Wartości  $C_{max}$  i AUC ertugliflozyny w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do wielkości dawki w przypadku podawania jednorazowych dawek wynoszących od 0,5 mg do 300 mg i dawek wielokrotnych wynoszących od 1 mg do 100 mg. Bezwzględna dostępność biologiczna ertugliflozyny po podaniu doustnym dawki 15 mg wynosi około 100%.

Podanie ertugliflozyny z bogatym w tłuszcze i wysokokalorycznym posiłkiem zmniejsza wartość  $C_{max}$

ertugliflozyny o 29% i wydłuża czas  $T_{max}$  o 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Obserwowany wpływ posiłków na farmakokinetykę ertugliflozyny nie jest uznawany za istotny klinicznie i ertugliflozyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. W badaniach klinicznych Fazy 3 ertugliflozyna była podawana niezależnie od posiłków.

Wpływ posiłku bogatego w tłuszcze na farmakokinetykę ertugliflozyny i metforminy podawanych w postaci tabletek produktu leczniczego Segluromet jest porównywalny z wpływem obserwowanym w przypadku stosowania tych tabletek osobno. Posiłki nie miały znaczącego wpływu na  $AUC_{inf}$  ertugliflozyny lub metforminy, natomiast zmniejszały średnią wartość  $C_{max}$  ertugliflozyny o około 41% i  $C_{max}$  metforminy o około 29% w porównaniu z przyjmowaniem leków na czczo.

Ertugliflozyna jest substratem białek transportowych: glikoproteiny P (P-gp) i białka transportującego, warunkującego oporność w raku piersi (ang. BCRP, breast cancer resistance protein).

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji ertugliflozyny w stanie równowagi dynamicznej po podaniu dożylnym wynosi 86 l. Ertugliflozyna wiąże się z białkami osocza w 93,6% i stopień wiązania jest niezależny od stężenia ertugliflozyny w osoczu. Stopień wiązania z białkami osocza nie zmienia się w sposób znaczący u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Stosunek stężenia ertugliflozyny we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,66.

Ertugliflozyna nie jest substratem transporterów anionów organicznych (OAT1, OAT3), transporterów kationów organicznych (OCT1, OCT2) ani polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) w warunkach *in vitro*.

### Metabolizm

Głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny jest metabolizm. Głównym szlakiem metabolicznym ertugliflozyny jest O-glukuronidacja z udziałem UGT1A9 i UGT2B7 do dwóch glukuronidów, które są nieaktywne farmakologicznie w istotnych klinicznie stężeniach. Metabolizm ertugliflozyny z udziałem enzymów CYP (utleniający) jest minimalny (12%).

### Eliminacja

Średni ogólnoustrojowy klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki 100 µg wynosił 11 l/h. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek wynosi 17 godzin. Po podaniu doustnym roztworu [ $^{14}C$ ]-ertugliflozyny zdrowym uczestnikom około 41% i 50% dawki radioaktywnej eliminowane było odpowiednio: z kałem i z moczem. Jedynie 1,5% podanej dawki ertugliflozyny było wydalane w niezmienionej postaci z moczem, a 34% z kałem, co jest prawdopodobnie spowodowane wydzielaniem metabolitów glukuronidowych do żółci i następującą hydrolizą do leku macierzystego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W kliniczno-farmakologicznym badaniu fazy 1 z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (jak określono na podstawie eGFR) po podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 15 mg średni wzrost AUC ertugliflozyny był  $\leq 1,7$ -krotny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Ten wzrost wartości AUC ertugliflozyny uznawany jest za nieistotny klinicznie. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w wartościach  $C_{max}$  ertugliflozyny między grupami pacjentów o zróżnicowanej czynności nerek. Wskaźnik dobowego wydalania glukozy z moczem zmniejszył się wraz z nasilającym się stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). Zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (na podstawie klasyfikacji Child-Pugh) nie powodowały zwiększenia ekspozycji na ertugliflozynę. Wartość AUC ertugliflozyny była mniejsza o około 13%,

a  $C_{max}$  o około 21% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. To zmniejszenie ekspozycji na ertugliflozynę nie jest uznawane za istotne klinicznie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C wg skali Child-Pugh (ciężka niewydolność wątroby). Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ertugliflozyny u dzieci i młodzieży.

#### *Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy*

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek, masa ciała, płeć i rasa pacjenta nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ertugliflozyny.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

##### *Ocena ertugliflozyny in vitro*

W badaniach *in vitro* ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały oraz nie inaktywowały enzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 i 3A4 ani nie indukowały aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6 i 3A4. Ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały aktywności enzymów UGT 1A6, 1A9 i 2B7 w badaniach *in vitro*. Ertugliflozyna była słabym inhibitorem enzymów UGT 1A1 i 1A4 w warunkach *in vitro* w wyższych stężeniach, które nie były klinicznie istotne. Glukuronidy ertugliflozyny nie wykazywały żadnego wpływu na te izoformy. Ogółem jest mało prawdopodobne, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków metabolizowanych przez te enzymy.

Ertugliflozyna ani glukuronidy ertugliflozyny nie hamują w sposób znaczący aktywności białek transportowych P-gp, OCT2, OAT1 i OAT3 oraz polipeptydów transportujących OATP1B1 i OATP1B3 w istotnych klinicznie stężeniach w warunkach *in vitro*. Ogółem mało prawdopodobne jest, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami tych białek transportowych.

#### Merformina

##### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność podawanego na czczo metforminy chlorowodoru 500 mg w postaci tabletek wynosi około 50-60%. Badania z zastosowaniem pojedynczych podawanych doustnie dawek metforminy chlorowodoru w postaci tabletek od 500 mg do 1500 mg, a także od 850 mg do 2550 mg, wskazują na brak proporcjonalnej zależności między stężeniem a dawką w przypadku rosnących dawek, co spowodowane jest raczej zmniejszeniem wchłaniania niż zmianami w eliminacji leku. Przy stosowanych zazwyczaj w praktyce klinicznej dawkach i schematach dawkowania metforminy chlorowodoru w postaci tabletek, stan równowagi dynamicznej w osoczu zostaje osiągnięty w ciągu 24-48 godzin i wynosi zazwyczaj  $< 1 \mu\text{g/ml}$ . W kontrolowanych badaniach klinicznych metforminy maksymalne stężenie metforminy w osoczu nie przekraczało  $5 \mu\text{g/ml}$ , nawet podczas stosowania maksymalnych dawek leku.

Posiłki zmniejszają i nieznacznie opóźniają wchłanianie metforminy, co ilustruje mniejsza o około 40% wartość średniego maksymalnego stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ), o 25% mniejsze pole pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu w czasie (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $T_{max}$ ), które zaobserwowano po podaniu pojedynczej tabletki metforminy 850 mg z posiłkiem, w porównaniu z podaniem tabletki o takiej samej mocy na czczo. Znaczenie kliniczne tych obniżonych wartości nie jest znane.

##### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V/F) metforminy po podaniu doustnym pojedynczej dawki metforminy chlorowodoru 850 mg w postaci tabletek wynosiła średnio  $654 \pm 358 \text{ l}$ . Metformina wiąże się z białkami osocza w nieznacznym stopniu. Metformina przenika do erytrocytów.

## Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono występowania metabolitów metforminy u ludzi.

## Eliminacja

Klirens nerkowy jest około 3,5-krotnie większy niż klirens kreatyniny, co sugeruje, że wydzielanie kanalikowe jest główną drogą eliminacji metforminy. Po podaniu doustnym około 90% wchłoniętego leku jest wydalane przez nerki w ciągu pierwszych 24 godzin, przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6,2 godziny.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z osłabioną czynnością nerek okres półtrwania metforminy w osoczu i krwi jest wydłużony, a klirens nerkowy zmniejszony proporcjonalnie do spadku wartości eGFR (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych metforminy u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### *Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy*

Ograniczone dane z kontrolowanych badań farmakokinetycznych metforminy prowadzonych z udziałem zdrowych osób w podeszłym wieku sugerują, że całkowity klirens osoczowy metforminy jest zmniejszony, okres półtrwania jest wydłużony, a wartość  $C_{max}$  jest zwiększona w porównaniu ze zdrowymi, młodymi osobami. Na podstawie tych danych wydaje się, że zmianę farmakokinetyki metforminy obserwowaną w miarę starzenia się można wyjaśnić głównie zmianą czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne metforminy nie różniły się znacząco pomiędzy zdrowymi uczestnikami, a pacjentami z cukrzycą typu 2 podczas analizy pod względem płci. Podobnie w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie hipoglikemizujące metforminy było porównywalne u mężczyzn i u kobiet.

Nie przeprowadzono badań parametrów farmakokinetycznych metforminy według pochodzenia rasowego. W kontrolowanych badaniach klinicznych metforminy z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie hipoglikemizujące leku było porównywalne u osób rasy białej (n=249), rasy czarnej (n=51) i latynoskiej (n=24).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## Toksyczność ogólna

### Ertugliflozyna

Na myszach, szczurach i psach przeprowadzono badania toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnych dawek przez okres, odpowiednio: 13, 26 i 39 tygodni. Objawy toksyczności, które uznano za niepożądane, obserwowano głównie przy ekspozycji równej lub większej niż 77-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. MRHD, maximum recommended human dose) wynoszącej 15 mg/dobę. Większość działań toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi wydalania glukozy z moczem i obejmowała: zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej, zwiększone spożywanie pokarmów, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i zwiększenie innych parametrów w surowicy odzwierciedlające zwiększenie metabolizmu białek, glukoneogenezy oraz zaburzenie równowagi elektrolitowej, a także zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz, cukromocz i kalciuria (obecność wapnia w moczu). Zmiany mikroskopowe związane z cukromoczem

i (lub) calciurią, obserwowane jedynie u gryzoni, obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, przerost warstwy kłębkowej nadnerczy (szczury) i zwiększony przyrost kości beczkowej (szczury). Z wyjątkiem wymiotów nie stwierdzono niepożądanych działań toksycznych u psów przy ekspozycji 379-krotnie większej niż ekspozycja na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę.

### Właściwości rakotwórcze

#### Ertugliflozyna

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 5, 15 i 40 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono działania rakotwórczego ertugliflozyny przy dawkach wynoszących maksymalnie 40 mg/kg/dobę (około 41-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC). W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 1,5; 5 i 15 mg/kg/dobę. Działania rakotwórcze ertugliflozyny obejmowały zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego rdzenia nadnerczy u samców szczurów przy podawaniu dawki 15 mg/kg/dobę. Uznano, że zjawisko to było spowodowane zaburzeniem wchłaniania węglowodanów, zmieniającym homeostazę gospodarki wapniowej i że nie dotyczy ono ludzi. Wartość NOEL (ang. no-observed-effect level, najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się szkodliwego działania) dla działania rakotwórczego wynosiła 5 mg/kg/dobę (około 16-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę).

#### Metformina

Przeprowadzono długoterminowe badania działania rakotwórczego u szczurów (okres dawkowania – 104 tygodnie) i myszy (okres dawkowania – 91 tygodni), którym podawano dawki wynoszące maksymalnie - odpowiednio – 900 mg/kg/dobę i 1500 mg/kg/dobę. Obie te dawki są w przybliżeniu czterokrotnie większe niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi wynosząca 2000 mg na podstawie porównań pola powierzchni ciała. Nie stwierdzono działania rakotwórczego metforminy ani u samców ani u samic myszy. Podobnie nie zaobserwowano potencjalnego działania rakotwórczego metforminy u samców szczurów. Natomiast u samic szczurów leczonych dawką 900 mg/kg/dobę stwierdzono częstsze występowanie łagodnych polipów z komórek zrębu macicy.

### Właściwości mutagenne

#### Ertugliflozyna

Ertugliflozyna nie wykazywała właściwości mutagennych ani klastogennych z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji w testach odwrotnej mutacji u bakterii, w cytogenetycznych badaniach *in vitro* (na ludzkich limfocytach) i w testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

#### Metformina

Nie stwierdzono potencjału mutagennego metforminy w następujących badaniach *in vitro*: test Ames (S. typhimurium), test mutacji genowej (na komórkach chłoniaka myszy) lub test aberracji chromosomowych (na ludzkich limfocytach). Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* u myszy były również ujemne.

### Toksyczny wpływ na rozrodczość

#### Ertugliflozyna

W badaniu dotyczącym wpływu na płodność i rozwój zarodka u szczurów ertugliflozynę podawano samcom i samicom szczurów w dawkach 5, 25 i 250 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono wpływu na płodność przy dawce wynoszącej 250 mg/kg/dobę (około 386-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie porównań AUC). Ertugliflozyna nie wykazywała szkodliwego wpływu na rozwój szczurów i królików przy ekspozycji matki, która była odpowiednio 239-krotnie i 1069-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC. U szczurów, przy zastosowaniu dawki toksycznej dla matki (250 mg/kg/dobę) stwierdzono mniejszą przeżywalność płodu i wyższy

odsetek przypadków wad rozwojowych narządów wewnętrznych przy ekspozycji matki, która była 510-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę.

W badaniach dotyczących rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego zaobserwowano zmniejszony wzrost i rozwój pourodzeniowy u szczurów, którym podawano ertugliflozynę od 6. dnia ciąży do 21. dnia laktacji w dawce  $\geq 100$  mg/kg/dobę (oszacowanej jako 239-krotność ekspozycji na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC). Dojrzewanie płciowe było opóźnione u obu płci podczas stosowania dawki 250 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 620-krotność MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC).

Gdy ertugliflozynę podawano młodocianym szczurom od 21. dnia po urodzeniu do 90. dnia po urodzeniu, czyli w okresie rozwoju nerek odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi, zaobserwowano zwiększenie masy nerek, poszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych oraz mineralizację kanalików nerkowych przy ekspozycji 13-krotnie większej niż maksymalna ekspozycja kliniczna na dawkę 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na rozwój kości (krótsza kość udowa, rozrost kości beleczkowej w kości udowej) jak również wpływ na opóźnienie dojrzewania obserwowano przy ekspozycji 817-krotnie większej niż MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na nerki i kości nie był w pełni odwracalny po miesięcznym okresie rekonwalescencji.

### Metformina

Metformina podawana w dawkach wynoszących nawet do 600 mg/kg/dobę, czyli w przybliżeniu trzykrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi, na podstawie porównań pola powierzchni ciała, nie miała wpływu na płodność samic ani samców szczurów. Metformina nie wykazywała szkodliwego wpływu na rozwój szczurów i królików, gdy podawana była w dawkach wynoszących do 600 mg/kg/dobę. Odpowiada to ekspozycji u szczurów i królików, która jest odpowiednio o około 2- i 6-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną zalecaną dawkę u ludzi wynoszącą 2000 mg na podstawie porównań pola powierzchni ciała. Oznaczenia stężenia metforminy w organizmie płodu świadczą o jej częściowym przenikaniu przez barierę łożyskową.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Powidon K29-32 (E 1201)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)  
Krospowidon (E 1202)  
Sodu laurylosiarczan (E 487)  
Magnezu stearynian (E 470b)

#### Otoczka tabletki

Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane oraz Segluromet 7,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Hypromeloza (E 464)  
Hydroksypropyloceluloza (E 463)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Wosk Carnauba (E 903)

Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane oraz Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Hypromeloza (E 464)  
Hydroksypropyloceluloza (E 463)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Wosk Carnauba (E 903)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z Aluminium/PVC/PA/Aluminium.

Opakowania po 14, 28, 56, 60, 168 lub 180 tabletek powlekanych w nieperforowanych blisterach oraz opakowania zbiorcze zawierające 196 (4 opakowania po 49) tabletek powlekanych w nieperforowanych blisterach.

Opakowania 30 x 1 tabletek powlekanych w blisterach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Segluromet 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1265/001

EU/1/18/1265/002

EU/1/18/1265/003

EU/1/18/1265/004

EU/1/18/1265/005

EU/1/18/1265/006

EU/1/18/1265/007

EU/1/18/1265/029

### Segluromet 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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

Segluromet 7,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25.10.2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.