

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Steglatro 5 mg potahované tablety
Steglatro 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Steglatro 5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 5 mg ertugliflozinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 28 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Steglatro 15 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 15 mg ertugliflozinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 85 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Steglatro 5 mg potahované tablety

Růžové, 6,4 x 6,6 mm, trojúhelníkové, potahované tablety s vyraženým „701“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Steglatro 15 mg potahované tablety

Červené, 9,0 x 9,4 mm, trojúhelníkové, potahované tablety s vyraženým „702“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Steglatro je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem typu 2 jako doplňková léčba k dietním opatřením a tělesné aktivitě:

- jako monoterapie u pacientů, pokud se metformin nepovažuje za vhodný kvůli intoleranci nebo kontraindikacím.
- jako přídatná léčba k dalším antidiabetikům.

Ohledně výsledků studií kombinací terapií, účinků na glykemickou kontrolu, kardiovaskulárních příhod a hodnocených populací viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka ertugliflozinu je 5 mg jednou denně. U pacientů tolerujících 5 mg ertugliflozinu jednou denně lze dávku zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud je potřebná další kontrola glykémie.

Pokud se ertugliflozin používá v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, může být ke snížení rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

U pacientů s deplecí objemu se před nasazením ertugliflozinu doporučuje náprava tohoto stavu (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, má ji pacient užít, jakmile si vzpomene. Pacienti nemají užívat dvě dávky přípravku Steglatro ve stejný den.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Před nasazením přípravku Steglatro a poté v pravidelných intervalech se doporučuje vyhodnocení renálních funkcí (viz bod 4.4).

U pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo s clearance kreatininu (CrCl) nižší než 45 ml/min se nasazení tohoto léčivého přípravku nedoporučuje (viz bod 4.4).

U pacientů s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² se má užívání přípravku Steglatro zahájit dávkou 5 mg a ke kontrole glykémie podle potřeby vzestupně titrovat do dávky 15 mg.

Jelikož je hypoglykemizující účinek ertugliflozinu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin snížený a u pacientů se závažnou poruchou ledvin pravděpodobně nepřítomný, je v případě potřeby další kontroly glykémie nutno zvážit přidání dalších antihyperglykemicky působících látek (viz bod 4.4).

Přípravek Steglatro je nutno vysadit, pokud je eGFR setrvale nižší než 30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl setrvale nižší než 30 ml/min.

Přípravek Steglatro se nemá používat u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, s onemocněním ledvin v terminálním stadiu (ESRD) nebo u pacientů na dialýze, protože neexistují klinické údaje potvrzující účinnost u těchto pacientů.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky ertugliflozinu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyl ertugliflozin hodnocen a jeho použití u těchto pacientů se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Na základě věku se nedoporučuje žádná úprava dávky. Je nutno vzít v úvahu renální funkce a riziko deplece objemu (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ertugliflozinu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Steglatro se má užívat perorálně jednou denně ráno s jídlem nebo bez jídla. V případě potíží s polykáním je možné tabletu rozlomit nebo rozdrtit, protože jde o lékovou formu s okamžitým uvolňováním.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přípravek Steglatro se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem mellitem typu 1. U těchto pacientů může dojít ke zvýšenému riziku diabetické ketoacidózy (DKA).

Hypotenze / deplece objemu

Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu. Proto se po zahájení léčby přípravkem Steglatro může objevit symptomatická hypotenze (viz bod 4.8), zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo s CrCl nižší než 60 ml/min), starších pacientů (≥ 65 let), pacientů léčených diuretiky nebo u pacientů léčených antihypertenzivy s hypotenzí v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem Steglatro se má vyhodnotit a, pokud je to indikováno, napravit objemový status. Po zahájení léčby sledujte známky a příznaky.

V důsledku svého mechanismu účinku ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, zvyšuje sérový kreatinin a snižuje eGFR. Zvýšení sérového kreatininu a snížení eGFR byly výraznější u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8).

Při stavech, které mohou vést ke ztrátám tekutin (např. gastrointestinální onemocnění), se u pacientů léčených ertugliflozinem doporučuje pečlivé sledování stavu objemu (např. tělesné vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do nápravy ztráty tekutin má být zváženo dočasné vysazení léčby ertugliflozinem.

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně ertugliflozinu, byly v klinických hodnoceních a po registraci hlášeny vzácné případy (DKA), včetně život ohrožujících a smrtelných případů. V řadě případů byly projevy stavu atypické s pouze středně závažným zvýšením hodnot glukózy v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt DKA při vyšších dávkách ertugliflozinu pravděpodobnější.

Při nespecifických příznacích, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolest břicha, velká žížeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost, se musí zvážet riziko DKA. Pokud se tyto příznaky objeví, je nutno pacienty ihned vyšetřit na ketoacidózu, bez ohledu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientů s podezřením na diabetickou ketoacidózu nebo s diagnostikovanou diabetickou ketoacidózou je nutno léčbu ertugliflozinem ihned vysadit.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo závažného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu ertugliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby ertugliflozinem se mají vzít v úvahu anamnestické faktory, které mohou predisponovat ke ketoacidóze.

Mezi pacienty, kteří mohou být diabetickou ketoacidózou ohroženi více, patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk (např. pacienti s diabetem typu 2 s nízkým C-peptidem nebo latentním autoimunitním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se stavy vedoucími k omezenému příjmu potravy nebo s těžkou dehydratací, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti se zvýšenými požadavky na inzulín v důsledku akutního onemocnění, chirurgického zákroku nebo abusu alkoholu. Inhibitory SGLT2 se mají u těchto pacientů používat s opatrností.

Obnovení léčby inhibítorem SGLT2 u pacientů s předchozí diabetickou ketoacidózou během léčby inhibítorem SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyl identifikován a vyřešen jiný jednoznačný vyvolávající faktor.

Bezpečnost a účinnost ertugliflozinu u pacientů s diabetem typu 1 nebyla stanovena, ertugliflozin se k léčbě pacientů s diabetem typu 1 nemá používat. Omezené údaje z klinických hodnocení naznačují, že pokud jsou pacienti s diabetem typu 1 léčeni inhibitory SGLT2, diabetická ketoacidóza se vyskytuje s častou frekvencí.

Amputace na dolních končetinách

V dlouhodobé studii kardiovaskulárních dopadů VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), což byla studie u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, byly netraumatické amputace na dolních končetinách (především prstů) hlášeny u skupiny léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg s incidencí 2 % (0,57 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků), u skupiny léčené ertugliflozinem v dávce 15 mg s incidencí 2,1 % (0,60 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků) a u skupiny léčené placebem s incidencí 1,6 % (0,47 subjektu s příhodou na 100 paciento-roků). Míra výskytu příhody spočívající v amputaci na dolních končetinách byla 0,75 příhody na 100 paciento-roků u ertugliflozinu v dávce 5 mg a 0,96 příhody u ertugliflozinu v dávce 15 mg versus 0,74 příhody u placeba. Zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (především prstů) bylo pozorováno v dlouhodobých klinických studiích inhibitorů SGLT2 u diabetu mellitu typu 2. Není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité pacienty s diabetem poučit ohledně rutinní preventivní péče o nohy.

Porucha funkce ledvin

Účinnost ertugliflozinu při kontrole glykémie je závislá na funkci ledvin, přičemž u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin je účinek na glykémii snížen a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin účinnost pravděpodobně není (viz bod 4.2).

Přípravek Steglatro se nemá nasazovat u pacientů s eGFR nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo s CrCl nižší než 45 ml/min. Přípravek Steglatro se má vysadit kvůli snížené účinnosti, pokud je eGFR setrvale nižší než 30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl setrvale nižší než 30 ml/min.

Sledování renálních funkcí se doporučuje následovně:

- před nasazením ertugliflozinu a pravidelně během léčby (viz bod 4.2).
- častěji u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo s CrCl nižší než 60 ml/min.

Hypoglykémie při současném podávání s inzulínem a inzulínovými sekretagogy

Ertugliflozin může zvyšovat riziko hypoglykémie, pokud se používá v kombinaci s inzulínem a/nebo inzulínovým sekretagem, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (viz bod 4.8). Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretaga, pokud se používají v kombinaci s ertugliflozinem (viz body 4.2 a 4.5).

Mykotické infekce genitálií

Ertugliflozin zvyšuje riziko mykotických infekcí genitálií. V klinických hodnoceních inhibitorů SGLT2 byl rozvoj mykotických infekcí genitálií pravděpodobnější u pacientů s mykotickými infekcemi genitálií v anamnéze a u neobřezaných mužů (viz bod 4.8). Pacienty je nutno sledovat a příslušně léčit.

Infekce močového ústrojí

Exkrece glukózy močí může být spojena se zvýšeným rizikem infekcí močového ústrojí (viz bod 4.8). Během léčby pyelonefritidy nebo urosepsy se má zvážit dočasné vysazení ertugliflozinu.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Steglatro vysadit a neprodleně zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický debridement).

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být ve vyšší míře ohroženi deplecí objemu a poruchou funkce ledvin. Pacienti ve věku 65 let a starší léčení ertugliflozinem měli ve srovnání s mladšími pacienty vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu. V dlouhodobé studii VERTIS CV sledující kardiovaskulární dopady byla bezpečnost a účinnost u pacientů ve věku 65 let a starších podobná jako u pacientů mladších než 65 let (viz body 4.2 a 4.8).

Srdeční selhání

Z klinických studií s ertugliflozinem nejsou žádné zkušenosti u pacientů s třídou IV dle New York Heart Association (NYHA).

Laboratorní vyšetření moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou u pacientů užívajících přípravek Steglatro výsledky testů z moči pozitivní na glukózu. Ke sledování glykemické kontroly se mají používat jiné metody.

Interference se stanovením 1,5 anhydroglucitolu (1,5 AG)

Sledování glykemické kontroly pomocí stanovení 1,5 AG se nedoporučuje, protože měření 1,5 AG není při hodnocení glykemické kontroly u pacientů užívajících inhibitory SGLT2 spolehlivé. Ke sledování glykemické kontroly se mají používat jiné metody.

Laktóza

Přípravek Steglatro obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Ertugliflozin může zvyšovat diuretický účinek diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Inzulin a inzulínová sekretagoga

Inzulin a inzulínová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Ertugliflozin může zvyšovat riziko hypoglykémie, pokud se používá v kombinaci s inzulínem a/nebo inzulínovým sekretagogem. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga, pokud se používají v kombinaci s ertugliflozinem (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku ertugliflozinu

Primárním mechanismem odstraňování ertugliflozinu je metabolizace prostřednictvím UGT1A9 a UGT2B7.

Studie interakcí provedené u zdravých subjektů v jednodávkovém uspořádání naznačují, že farmakokinetika ertugliflozinu není změněna sitagliptinem, metforminem, glimepiridem ani simvastatinem.

Opakované podání rifampicinu (induktoru uridin 5'-difosfát-glukuronosyltransferázy [UGT] a cytochromu P450 [CYP]) snižuje plochu pod křivkou koncentrace v čase (AUC) a maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) ertugliflozinu o 39 %, respektive o 15 %. Toto snížení expozice se nepovažuje za klinicky relevantní, a proto se nedoporučuje žádná úprava dávkování. Klinicky relevantní vliv jiných induktorů (např. karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu) se nepředpokládá.

Vliv inhibitorů UGT na farmakokinetiku ertugliflozinu nebyl klinicky hodnocen, ale nepředpokládá se, že by jakékoli potenciální zvýšení expozice ertugliflozinu způsobené inhibicí UGT bylo klinicky relevantní.

Vliv ertugliflozinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Studie interakcí provedené u zdravých dobrovolníků naznačují, že ertugliflozin neměl žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku sitagliptinu, metforminu ani glimepiridu.

Současné podávání simvastatinu a ertugliflozinu vedlo ke 24% zvýšení AUC a k 19% zvýšení C_{max} simvastatinu, a ke 30% zvýšení AUC a k 16% zvýšení C_{max} kyseliny simvastatinové. Mechanismus mírných zvýšení hladin simvastatinu a kyseliny simvastatinové není známý, přičemž zvýšení není způsobeno inhibicí polypeptidu transportujícího organické anionty (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) ertugliflozinem. Tato zvýšení se nepovažují za klinicky významná.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ertugliflozinu těhotným ženám jsou omezené. Na základě výsledků studií na zvířatech může ertugliflozin ovlivňovat renální vývoj a dozrávání (viz bod 5.3). Přípravek Steglatro se proto v těhotenství nemá užívat.

Kojení

O přítomnosti ertugliflozinu v lidském mateřském mléce, vlivu na kojence ani o vlivu na tvorbu mléka nejsou žádné informace. Ertugliflozin je přítomen v mléce laktujících potkanů a měl vliv na potomstvo laktujících potkanů. U juvenilních potkanů byly pozorovány farmakologicky zprostředkované účinky (viz bod 5.3). Jelikož ke zrání lidských ledvin dochází v děloze a během prvních 2 let života, kdy může dojít k expozici prostřednictvím kojení, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Steglatro se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Vliv ertugliflozinu na fertilitu lidí nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ertugliflozin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se přípravek Steglatro používá v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem, pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie. Dále mají být pacienti upozorněni na zvýšené riziko nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost a snášenlivost ertugliflozinu byla hodnocena v 7 placebem nebo aktivním komparátorem kontrolovaných studiích zahrnujících celkem 3 409 pacientů s diabetem mellitem typu 2 léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg nebo 15 mg. Dále byla bezpečnost a snášenlivost ertugliflozinu u pacientů s diabetem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním hodnocena ve studii VERTIS CV (viz bod 5.1) zahrnující celkem 5 493 pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg nebo 15 mg a průměrnou délkou trvání expozice 2,9 roku.

Souhrn placebem kontrolovaných klinických hodnocení přípravku Steglatro 5 mg a 15 mg
Primární hodnocení bezpečnosti bylo provedeno na souhrnu tří 26týdenních, placebem kontrolovaných klinických hodnocení. Ertugliflozin se v jednom hodnocení používal v monoterapii a ve dvou hodnoceních jako přídatná léčba (viz bod 5.1). Tyto údaje odrážejí expozici ertugliflozinu u 1 029 pacientů s průměrnou délkou trvání expozice přibližně 25 týdnů. Pacienti dostávali ertugliflozin 5 mg (n=519), ertugliflozin 15 mg (n=510) nebo placebo (n=515) jednou denně.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v celém klinickém programu byly infekce močových cest, vulvovaginální mykotické infekce a další mykotické infekce ženských genitálií. Vzácně se vyskytla závažná DKA (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC), v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Kategorie četností jsou definovány podle následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studií a z poregistračních zkušeností

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce močových cest [†] Vulvovaginální mykotická infekce a jiné mykotické infekce ženských genitálií ^{*,†}
Časté	Kandidová balanitida a další mykotické infekce mužských genitálií ^{*,†}
Není známo	Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)*
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykémie ^{*,†}
Vzácné	DKA ^{*,†}
Cévní poruchy	
Časté	Deplece objemu ^{*,†}
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Zvýšené močení ‡
Méně časté	Dysurie, zvýšení kreatininu v krvi / snížení rychlosti glomerulární filtrace [†]
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Vulvovaginální svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Žízeň [§]
Vyšetření	
Časté	Změna sérových lipidů [¶] , zvýšení hemoglobinu ^{**} , zvýšení BUN ^{¶¶}

* Viz bod 4.4.

† Viz podbody níže pro další informace.

‡ Zahrnuje: polakisurii, nucení na močení, polyurii, zvýšený výdej moči a nykturii.

§ Zahrnuje: žízeň a polydypsii.

¶ Průměrné hodnoty procentní změny výchozích hodnot cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteinu (LDL-C) u ertugliflozinu 5 mg a ertugliflozinu 15 mg oproti placebu byly 5,8 % a 8,4 % oproti 3,2 % a průměrné hodnoty procentní změny výchozích hodnot celkového cholesterolu byly 2,8 % a 5,7 % oproti 1,1 %; nicméně pro cholesterol s vysokou hustotou lipoproteinu (HDL-C) byly 6,2 % a 7,6 % oproti 1,9 %. Mediány procentní změny výchozích hodnot triacylglycerolů u ertugliflozinu 5 mg a ertugliflozinu 15 mg oproti placebu byly -3,9 % a -1,7 % oproti 4,5 %.

** Poměr subjektů, u kterých došlo k alespoň jednomu zvýšení hemoglobinu >2 g/dl, byl vyšší ve skupinách s ertugliflozinem 5 mg a 15 mg (4,7 % a 4,1 %) oproti skupině s placebem (0,6 %).

¶¶ Poměr subjektů, u kterých došlo ke zvýšení hodnot dusíku močoviny v krvi (BUN) ≥50 % a hodnotám > horní hranice normálu (ULN), byl numericky vyšší ve skupině s ertugliflozinem 5 mg a ještě vyšší ve skupině s ertugliflozinem 15 mg (7,9 % a 9,8 %) oproti skupině s placebem (5,1 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Deplece objemu

Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu a nežádoucím účinkům souvisejícím s deplecí objemu. V souhrnu placebem kontrolovaných studií byla incidence nežádoucích příhod souvisejících s deplecí objemu (dehydratace, posturální závrať, presynkopa, synkopa, hypotenze a ortostatická hypotenze) nízká (<2 %) a nebyla nápadně rozdílná

mezi skupinami léčenými ertugliflozinem a placebem. V analýzách podskupin z širšího souboru studií fáze 3 měly subjekty s eGFR <60 ml/min/1,73 m², subjekty ve věku ≥65 let a subjekty léčené diuretiky vyšší incidenci deplece objemu ve skupinách léčených ertugliflozinem v porovnání se skupinou léčenou komparátorem (viz body 4.2 a 4.4). U subjektů s eGFR <60 ml/min/1,73 m² byla incidence 5,1 % ve skupině léčené ertugliflozinem 5 mg, 2,6 % ve skupině léčené ertugliflozinem 15 mg a 0,5 % ve skupině léčené komparátorem a u subjektů s eGFR 45 až <60 ml/min/1,73 m² byla v uvedených skupinách incidence 6,4 %, 3,7 % a 0 %.

Hypoglykémie

V souhrnu placebem kontrolovaných klinických hodnocení byla incidence doložené hypoglykémie vyšší u pacientů léčených ertugliflozinem 5 mg (5 %), ertugliflozinem 15 mg (4,5 %) než u pacientů užívajících placebo (2,9 %). V této populaci byla ve všech skupinách incidence těžké hypoglykémie 0,4 %. Při použití ertugliflozinu v monoterapii byla incidence hypoglykemických příhod v obou skupinách s ertugliflozinem 2,6 % a ve skupině s placebem 0,7 %. Když se ertugliflozin přidával k metforminu, byla incidence hypoglykemických příhod 7,2 % ve skupině s ertugliflozinem 5 mg, 7,8 % ve skupině s ertugliflozinem 15 mg a 4,3 % ve skupině s placebem.

Když se ertugliflozin přidával k metforminu a srovnával se s deriváty sulfonylmočoviny, byla incidence hypoglykémie vyšší u derivátů sulfonylmočoviny (27 %) v porovnání s ertugliflozinem (5,6 % u ertugliflozinu 5 mg a 8,2 % u ertugliflozinu 15 mg).

V podstudii studie VERTIS CV byly v případech přidání ertugliflozinu k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu incidence doložené hypoglykémie 39,4 % u ertugliflozinu v dávce 5 mg, 38,9 % u ertugliflozinu v dávce 15 mg a 37,5 % u placeba. Pokud se ertugliflozin přidával k derivátům sulfonylmočoviny, byly incidence hypoglykémie 7,3 % u ertugliflozinu v dávce 5 mg, 9,3 % u ertugliflozinu v dávce 15 mg a 4,2 % u placeba. Pokud se ertugliflozin přidával k metforminu a derivátům sulfonylmočoviny, byly incidence hypoglykémie 20 % u ertugliflozinu v dávce 5 mg, 26,5 % u ertugliflozinu v dávce 15 mg a 14,5 % u placeba.

Doložená hypoglykémie u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin léčených inzulinem, deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy jako základních léčivých přípravků byla 36 % u ertugliflozinu 5 mg, 27 % u ertugliflozinu 15 mg a 36 % u placeba (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Diabetická ketoacidóza

Ve studii VERTIS CV byla ketoacidóza zjištěna u 19 (0,3 %) pacientů léčených ertugliflozinem a u 2 (0,1 %) pacientů léčených placebem. V dalších 7 klinických hodnoceních fáze 3 provedených v rámci vývoje ertugliflozinu byla ketoacidóza zjištěna u 3 (0,1 %) pacientů léčených ertugliflozinem a u 0 (0 %) pacientů léčených komparátorem (viz bod 4.4).

Zvýšení kreatininu v krvi / snížení rychlosti glomerulární filtrace a příhody související s ledvinami

Počáteční zvýšení průměrných hodnot kreatininu a snížení průměrných hodnot eGFR u pacientů léčených ertugliflozinem byla během pokračující léčby obvykle přechodná. Pacienti s výchozí středně závažnou poruchou funkce ledvin měli vyšší průměrné hodnoty změn, které se ve 26. týdnu nevrátily k výchozím hodnotám; tyto změny se upravily po vysazení léčby.

Ve studii VERTIS CV byla léčba ertugliflozinem spojena s počátečním poklesem průměrné hodnoty eGFR (v 6. týdnu, -2,7 ml/min/1,73 m² ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg, -3,8 ml/min/1,73 m² ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 15 mg a -0,4 ml/min/1,73 m² ve skupině léčené placebem), následovaným návratem k výchozím hodnotám. Dlouhodobá, pokračující léčba ertugliflozinem byla v porovnání s placebem spojena s pomalejším poklesem eGFR (do 260. týdne).

Ve studii VERTIS CV byly incidence nežádoucích účinků souvisejících s ledvinami (např. akutní poškození ledvin, porucha funkce ledvin, akutní prerenální selhání) v celkové populaci 4,2 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 4,3 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 4,7 % u pacientů léčených placebem; a u pacientů s eGFR od 30 do méně než 60 ml/min/1,73 m² byly incidence těchto nežádoucích účinků 9,7 % u pacientů léčených

ertugliflozinem v dávce 5 mg, 10 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 10,2 % u pacientů léčených placebem.

Mykotické infekce genitálií

V souhrnu tří placebem kontrolovaných klinických hodnocení se mykotické infekce ženských genitálií (např. kandidóza genitálií, mykotické infekce genitálií, vaginální infekce, vulvitida, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotické infekce, vulvovaginitida) vyskytly u 9,1 % žen léčených ertugliflozinem 5 mg, 12 % žen léčených ertugliflozinem 15 mg a 3 % žen léčených placebem. U žen došlo k vysazení v důsledku mykotických infekcí genitálií u 0,6 % pacientek léčených ertugliflozinem a u 0 % pacientek léčených placebem (viz bod 4.4).

Ve stejném souhrnu se mykotické infekce mužských genitálií (např. kandidová balanitida, balanoposthitida, infekce genitálií, mykotická infekce genitálií) vyskytly u 3,7 % mužů léčených ertugliflozinem 5 mg, 4,2 % mužů léčených ertugliflozinem 15 mg a 0,4 % mužů léčených placebem. Mykotické infekce mužských genitálií se častěji vyskytovaly u neobřezaných mužů. U mužů došlo k vysazení v důsledku mykotických infekcí genitálií u 0,2 % pacientů léčených ertugliflozinem a u 0 % pacientů léčených placebem. Ve vzácných případech byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

Ve studii VERTIS CV se infekce močových cest vyskytly u 12,2 % pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 12 % pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 10,2 % pacientů léčených placebem. Incidence závažných infekcí močových cest byly 0,9 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 0,4 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 0,8 % u pacientů léčených placebem.

V dalších 7 klinických hodnoceních fáze 3 provedených v rámci vývoje ertugliflozinu byly incidence infekcí močových cest 4 % ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg a 4,1 % ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 15 mg a 3,9 % u placeba. Většina příhod byla mírných nebo středně závažných, přičemž žádné závažné případy hlášeny nebyly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Ertugliflozin u zdravých subjektů nevykazoval žádnou toxicitu při jednorázových perorálních dávkách do 300 mg ani při opakovaných dávkách až 100 mg denně po dobu 2 týdnů. Nebyly identifikovány žádné potenciální akutní příznaky a známky předávkování.

Při předávkování použijte obvyklá podpůrná opatření (např. z gastrointestinálního traktu odstraňte neabsorbovaný materiál, využijte klinické sledování a zahajte podpůrnou léčbu) určená pacientovým klinickým stavem. Odstraňování ertugliflozinu hemodialýzou nebylo studováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, inhibitory sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK04

Mechanismus účinku

SGLT2 je hlavním transportérem odpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do oběhu. Ertugliflozin je silným, selektivním a reverzibilním inhibitorem SGLT2. Inhibicí SGLT2 ertugliflozin snižuje renální reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh glukózy, a tím zvyšuje vylučování glukózy do moči.

Farmakodynamické účinky

Vylučování glukózy do moči a objem moči

U zdravých subjektů a u pacientů s diabetem mellitem typu 2 byla po jednorázových a opakovaných dávkách ertugliflozinu pozorována na dávce závislá zvýšení množství glukózy vyloučené do moči. Modelování odpovědi na dávku ukazuje, že ertugliflozin 5 mg a 15 mg vedou u pacientů s diabetem mellitem typu 2 k téměř maximální exkreci glukózy do moči (*urinary glucose excretion*, UGE), přičemž vedou k 87 %, respektive 96 % maximální inhibice.

Klinická účinnost a bezpečnost

Jak zlepšení kontroly glykémie, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality jsou nedílnými součástmi léčby diabetu mellitu typu 2.

Ertugliflozin byl hodnocen jako monoterapie a v kombinaci s metforminem, sitagliptinem, deriváty sulfonylmočoviny, inzulinem (s metforminem nebo bez něj), metforminem plus sitagliptinem, metforminem plus deriváty sulfonylmočoviny a porovnáván s deriváty sulfonylmočoviny (glimepirid). Ertugliflozin byl rovněž hodnocen u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Glykemická účinnost a bezpečnost ertugliflozinu byla hodnocena v 7 multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem nebo aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 zahrnujících 4 863 pacientů s diabetem typu 2, včetně studie u 468 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. Rasové rozložení bylo následující: 76,8 % bělochů, 13,3 % Asijců, 5,0 % černochoů a 4,8 % ostatních. Hispánští nebo latinskoameričtí pacienti představovali 24,2 % populace. Průměrný věk pacientů byl 57,8 let (rozmezí 21 až 87 let), přičemž 25,8 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 4,5 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let.

Kromě toho byla provedena studie kardiovaskulárních dopadů (VERTIS CV). Studie VERTIS CV zahrnovala 8 246 pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním včetně 1 776 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. Studie VERTIS CV rovněž zahrnovala podstudie, jejichž cílem bylo vyhodnotit glykemickou účinnost a bezpečnost ertugliflozinu přidaného k jiným glykemickým terapiím.

Kontrola glykémie

Monoterapie

Celkem 461 pacientů s diabetem typu 2, kteří nebyli dostatečně kontrolováni dietními opatřeními a tělesnou aktivitou, se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti ertugliflozinu v monoterapii. Tito pacienti, kteří nedostávali žádnou základní antihyperglykemickou léčbu, byli randomizováni do skupiny léčené 5 mg ertugliflozinu, 15 mg ertugliflozinu nebo placebem podávanými jednou denně (viz Tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky placebem kontrolované studie monoterapie ertugliflozinem* ve 26. týdnu

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n=156	n=151	n=153
Výchozí hodnoty (průměr)	8,2	8,4	8,1
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-0,8	-1,0	0,2
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Tělesná hmotnost (kg)	n=156	n=152	n=153
Výchozí hodnoty (průměr)	94,0	90,6	94,2
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antidiabetické léčivé přípravky, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Ertugliflozin jako přídatná kombinovaná terapie s metforminem

Celkem 621 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných monoterapií metforminem (≥ 1 500 mg/den) se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v kombinaci s metforminem. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené 5 mg ertugliflozinu, 15 mg ertugliflozinu nebo placebem podávanými jednou denně navíc k pokračující základní terapii metforminem (viz Tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky placebem kontrolované studie ertugliflozinu používaného v kombinaci s metforminem ve 26. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n=207	n=205	n=209
Výchozí hodnoty (průměr)	8,1	8,1	8,2
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
Tělesná hmotnost (kg)	n=207	n=205	n=209
Výchozí hodnoty (průměr)	84,9	85,3	84,5
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antidiabetické léčivé přípravky, výchozí eGFR, randomizační stratum dle menopauzálního stavu a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Aktivním komparátorem kontrolovaná studie ertugliflozinu versus glimepiridu jako přídatné kombinované léčby s metforminem

Celkem 1 326 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných monoterapií metforminem se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 52 týdnů trvající, aktivním komparátorem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v kombinaci s metforminem. Tito pacienti, kteří byli léčeni metforminem v monoterapii (≥ 1 500 mg/den), byli randomizováni do skupin léčených 5 mg ertugliflozinu, 15 mg ertugliflozinu nebo glimepiridem podávanými jednou denně navíc k pokračující základní léčbě metforminem. Glimepirid byl nasazen v dávce 1 mg/den a titrován na maximální dávku 6 mg/den nebo 8 mg/den (v závislosti na maximální schválené dávce v jednotlivých státech), nebo na maximální tolerovanou dávku, nebo byl titrován na nižší dávku, aby se zamezilo hypoglykémii nebo aby se hypoglykémie zvládla. Průměrná denní dávka glimepiridu byla 3,0 mg (viz Tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky aktivním komparátorem kontrolované studie ertugliflozinu v porovnání s glimepiridem jako přídatné léčby u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem v 52. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid
HbA1c (%)	n=448	n=440	n=437
Výchozí hodnoty (průměr)	7,8	7,8	7,8
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Rozdíl od glimepiridu (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Tělesná hmotnost (kg)	n=448	n=440	n=437
Výchozí hodnoty (průměr)	87,9	85,6	86,8
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-3,0	-3,4	0,9
Rozdíl od glimepiridu (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antidiabetické léčivé přípravky, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

[‡] Non-inferiorita je potvrzena, pokud je horní hranice dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti (CI)

pro průměrnou hodnotu rozdílu nižší než 0,3 %.
 § p< 0,001 v porovnání s glimepiridem.

Faktoriální studie ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinované léčby s metforminem

Celkem 1 233 pacientů s diabetem typu 2 se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, aktivním komparátorem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost 5 mg nebo 15 mg ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem 100 mg v porovnání s jednotlivými léčivými látkami. Pacienti s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaní metforminem v monoterapii (≥ 1 500 mg/den) byli randomizováni do jednoho z pěti ramen s aktivní léčbou: 5 mg nebo 15 mg ertugliflozinu, sitagliptin 100 mg, nebo sitagliptin 100 mg v kombinaci s 5 mg nebo 15 mg ertugliflozinu, podávané jednou denně navíc k pokračující základní léčbě metforminem (viz Tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky faktoriální studie ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinované léčby s metforminem v porovnání se samotnými jednotlivými léčivými látkami ve 26. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Ertugliflozin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	n=250	n=248	n=247	n=243	n=244
Výchozí hodnoty (průměr)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců†)	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Rozdíl od sitagliptinu				-0,4‡ (-0,6; -0,3)	-0,5‡ (-0,6; -0,3)
ertugliflozinu 5 mg				-0,5‡ (-0,6; -0,3)	
ertugliflozinu 15 mg					-0,4‡ (-0,6; -0,3)
(průměr metodou nejmenších čtverců †, 95% CI)					
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) §	120 (49,2) §
Tělesná hmotnost (kg)	n=250	n=248	n=247	n=243	n=244
Výchozí hodnoty (průměr)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců†)	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Rozdíl od sitagliptinu				-1,8‡ (-2,5; -1,2)	-2,3‡ (-2,9; -1,6)
(průměr metodou nejmenších čtverců †, 95% CI)					

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

† Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

‡ p< 0,001 v porovnání s kontrolní skupinou.

§ p< 0,001 v porovnání s odpovídající dávkou ertugliflozinu nebo sitagliptinu (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Ertugliflozin jako přídatná kombinovaná léčba s metforminem a sitagliptinem

Celkem 463 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných metforminem (≥ 1 500 mg/den) a sitagliptinem 100 mg jednou denně se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených 5 mg ertugliflozinu, 15 mg ertugliflozinu nebo placebem

podávanými jednou denně navíc k pokračující základní léčbě metforminem a sitagliptinem (viz Tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky studie ertugliflozinu jako přídatné léčby v kombinaci s metforminem a sitagliptinem ve 26. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n=156	n=153	n=153
Výchozí hodnoty (průměr)	8,1	8,0	8,0
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Tělesná hmotnost (kg)	n=156	n=153	n=153
Výchozí hodnoty (průměr)	87,6	86,6	86,5
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* n zahrnuje všechny randomizované, léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antidiabetické léčivé přípravky, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Kombinovaná léčba ertugliflozinem a sitagliptinem

Celkem 291 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných dietními opatřeními a tělesnou aktivitou se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované, 26týdenní studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem. Tito pacienti, kteří nedostávali žádnou základní antidiabetickou léčbu, byli randomizováni do skupin léčených jednou denně 5 mg ertugliflozinu nebo 15 mg ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem (100 mg) nebo do skupiny léčené placebem (viz Tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky studie kombinované léčby ertugliflozinem a sitagliptinem ve 26. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	n=98	n=96	n=96
Výchozí hodnoty (průměr)	8,9	9,0	9,0
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
Tělesná hmotnost (kg)	n=98	n=96	n=97
Výchozí hodnoty (průměr)	90,8	91,3	95,0
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* n zahrnuje všechny pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného léčivého přípravku a absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Ertugliflozin jako přídatná kombinovaná terapie k inzulinu (s metforminem nebo bez něj)

V 18týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované glykemické podstudii v rámci studie VERTIS CV bylo randomizováno celkem 1 065 pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním s nedostatečnou kontrolou glykémie (hemoglobin A1c [HbA1c] mezi 7 % a 10,5 %) se základní terapií inzulinem ≥ 20 jednotek/den (59 % pacientů bylo rovněž léčeno metforminem v dávce ≥ 1 500 mg/den) do skupin léčených jednou denně ertugliflozinem v dávce 5 mg, ertugliflozinem v dávce 15 mg nebo placebem (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky studie ertugliflozinu jako přídatné léčby v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez něj) u pacientů s diabetem mellitem typu 2 v 18. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n = 348	n = 370	n = 347
Výchozí hodnota (průměr)	8,4	8,4	8,4
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c <7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Tělesná hmotnost (kg)	n = 348	n = 370	n = 347
Výchozí hodnota (průměr)	93,8	92,1	93,3
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* n zahrnuje všechny randomizované léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, stratum dle inzulinu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

[§] p < 0,001 v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Ertugliflozin jako přídatná kombinovaná terapie k metforminu a derivátům sulfonylmočoviny

V 18týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované glykemické podstudii v rámci studie VERTIS CV bylo randomizováno celkem 330 pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním s nedostatečnou kontrolou glykémie (HbA1c mezi 7 % a 10,5 %) se základní terapií metforminem v dávce ≥ 1 500 mg/den a deriváty sulfonylmočoviny do skupin léčených jednou denně ertugliflozinem v dávce 5 mg, ertugliflozinem v dávce 15 mg nebo placebem (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Výsledky studie ertugliflozinu jako přídatné léčby v kombinaci s metforminem a deriváty sulfonylmočoviny u pacientů s diabetem mellitem typu 2 v 18. týdnu*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n = 100	n = 113	n = 117
Výchozí hodnota (průměr)	8,4	8,3	8,3
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c <7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Tělesná hmotnost (kg)	n = 100	n = 113	n = 117
Výchozí hodnota (průměr)	92,1	92,9	90,5
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* n zahrnuje všechny randomizované léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

[†] Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

[‡] $p < 0,001$ v porovnání s placebem.

[§] $p < 0,001$ v porovnání s placebem (na základě upravených porovnání poměrů šancí z logistického regresního modelu za využití mnohonásobné imputace chybějících dat).

Středně závažná porucha funkce ledvin

26týdenní, placebem kontrolovaná studie

Účinnost ertugliflozinu byla také hodnocena v samostatné studii u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (468 pacientů s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² až <60 ml/min/1,73 m²).

Průměry výchozích hodnot HbA1c (metodou nejmenších čtverců [*least square*, LS], 95% CI) byly -0,26 (-0,42; -0,11) ve skupině s placebem, -0,29 (-0,44; -0,14) ve skupině s ertugliflozinem 5 mg a -0,41 (-0,56; -0,27) ve skupině s ertugliflozinem 15 mg. Snížení HbA1c v ramenech s ertugliflozinem nebylo významně rozdílné od skupiny s placebem. Předem stanovená analýza glykemické účinnosti byla zkrácena současným použitím antidiabetických léčivých přípravků, jejíž současné použití bylo zakázáno. V následné analýze s vyloučením subjektů, které použily zakázané léčivé přípravky, bylo užívání ertugliflozinu 5 mg a 15 mg spojeno s na placebo korigovaným snížením HbA1c -0,14 (-0,36; 0,08) a -0,33 (-0,55; -0,11).

18týdenní, placebem kontrolovaná studie

Ve studii VERTIS CV mělo 1 776 pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním středně závažnou poruchu funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až <60 ml/min/1,73 m²). 1 319 z těchto pacientů mělo eGFR ≥ 45 až <60 ml/min/1,73 m², včetně

879 pacientů vystavených ertugliflozinu (viz tabulka 10), a 457 pacientů mělo eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m², včetně 299 pacientů vystavených ertugliflozinu.

Tabulka 10: Výsledky v 18. týdnu pro ertugliflozin u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a kardiovaskulárním onemocněním s výchozími hodnotami eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	n = 465	n = 413	n = 439
Výchozí hodnota (průměr)	8,2	8,2	8,2
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Tělesná hmotnost (kg)	n = 465	n = 413	n = 439
Výchozí hodnota (průměr)	92,1	92,5	92,3
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Rozdíl od placeba (průměr metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

* n zahrnuje všechny randomizované léčené pacienty, kteří absolvovali alespoň jedno měření výsledné proměnné.

† Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

‡ $p < 0,001$ v porovnání s placebem.

U pacientů s eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m² bylo v 18. týdnu snížení HbA1c v porovnání s výchozími hodnotami významně odlišné mezi placebem a ertugliflozinem v dávce 5 mg, ale mezi placebem a ertugliflozinem v dávce 15 mg významně odlišné nebylo.

Plazmatická glukóza nalačno

Ve třech placebem kontrolovaných studiích vedlo užívání ertugliflozinu ke statisticky významným snížením plazmatické glukózy nalačno (*fasting plasma glucose*, FPG). Pro ertugliflozin v dávce 5 mg a v dávce 15 mg byla na placebo korigovaná snížení FPG 1,92 a 2,44 mmol/l v monoterapii, 1,48 a 2,12 mmol/l při podávání jako přídatná terapie k metforminu a 1,40 a 1,74 mmol/l jako přídatná terapie k metforminu a sitagliptinu.

Kombinace ertugliflozinu a sitagliptinu vedla k významně větším snížením FPG v porovnání se sitagliptinem nebo ertugliflozinem samotnými nebo placebem. Kombinace ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg a sitagliptinu vedla k postupným snížením FPG o 0,46 až 0,65 mmol/l v porovnání s ertugliflozinem samotným nebo o 1,02 až 1,28 mmol/l v porovnání se sitagliptinem samotným. Na placebo korigovaná snížení u ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg v kombinaci se sitagliptinem byla 2,16 a 2,56 mmol/l.

Účinnost u pacientů s výchozí hodnotou HbA1c ≥ 8 %

Ve studii monoterapie provedené při základních dietních opatřeních a tělesné aktivitě u pacientů s výchozími hodnotami HbA1c v rozmezí 7-10,5 % měla podskupina pacientů účastnících se studie s výchozími hodnotami HbA1c ≥ 8 % na placebo korigovaná snížení HbA1c o 1,11 % při léčbě ertugliflozinem v dávce 5 mg a 1,52 % při léčbě ertugliflozinem v dávce 15 mg.

Ve studii ertugliflozinu přidaného k metforminu u pacientů s výchozími hodnotami HbA1c v rozmezí 7-10,5 % byla na placebo korigovaná snížení HbA1c u podskupiny pacientů účastnících se studie s výchozími hodnotami HbA1c ≥ 9 % 1,31 % při léčbě ertugliflozinem v dávce 5 mg a 1,43 % při léčbě ertugliflozinem v dávce 15 mg.

Ve studii u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem s výchozími hodnotami HbA1c v rozmezí 7,5-11 %, v podskupině pacientů s výchozími hodnotami HbA1c ≥ 10 %, vedla kombinace ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg se sitagliptinem ke snížení HbA1c o 2,35 %, respektive o 2,66 % v porovnání s 2,10 % u ertugliflozinu 5 mg, 1,30 % u ertugliflozinu 15 mg a 1,82 % u sitagliptinu, podávaných samostatně.

Postprandiální glykémie

Ve studii monoterapie vedl ertugliflozin v dávkách 5 mg a 15 mg ke statisticky významným na placebo korigovaným snížením postprandiálních hladin glukózy (*post-prandial glucose*, PPG) 2 hodiny po jídle o 3,83 a 3,74 mmol/l.

Krevní tlak

Ve třech 26týdenních, placebem kontrolovaných studiích ertugliflozin snižoval systolický krevní tlak (SBP). Statisticky významná na placebo korigovaná snížení systolického tlaku se pohybovala od 2,9 mmHg do 3,7 mmHg pro ertugliflozin 5 mg a od 1,7 mmHg do 4,5 mmHg pro ertugliflozin 15 mg.

V 52týdenní, aktivním komparátorem, glimepiridem, kontrolované studii byla snížení systolického tlaku oproti výchozímu stavu 2,2 mmHg u ertugliflozinu 5 mg a 3,8 mmHg u ertugliflozinu 15 mg, zatímco u subjektů léčených glimepiridem došlo ke zvýšení systolického tlaku oproti výchozímu stavu o 1 mmHg.

Analýza podskupin

U pacientů s diabetem mellitem typu 2 léčených ertugliflozinem bylo pozorováno klinicky významné snížení HbA1c u podskupin definovaných věkem, pohlavím, rasou, etnikem, geografickou oblastí, výchozím body mass indexem (BMI), výchozí hodnotou HbA1c a trváním diabetu mellitu typu 2.

Kardiovaskulární výsledky

Účinek ertugliflozinu na kardiovaskulární riziko u dospělých pacientů s diabetem mellitem typu 2 a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním byl hodnocen ve studii VERTIS CV, což byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, příhodou řízená studie. Tato studie porovnávala riziko výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (*major adverse cardiovascular event*, MACE) mezi ertugliflozinem a placebem, když byly přidány ke standardní léčbě diabetu a aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění a používány současně s ní.

Randomizováno bylo celkem 8 246 pacientů (placebo n=2 747, ertugliflozin 5 mg n=2 752, ertugliflozin 15 mg n=2 747) a byli sledováni s mediánem 3 let. Průměrný věk byl 64 let a přibližně 70 % byli muži.

Všichni pacienti účastníci se studie měli při zařazení nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus typu 2 (HbA1c vyšší než nebo rovný 7 %). Průměrná doba trvání diabetu mellitu typu 2 byla 13 let, průměrná výchozí hodnota HbA1c byla 8,2 % a průměrná eGFR byla 76 ml/min/1,73 m². Při zařazení byli pacienti léčení jedním (32 %) nebo více (67 %) antidiabetickými léčivými přípravky, včetně metforminu (76 %), inzulínu (47 %), derivátů sulfonylmočoviny (41 %), inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) (11 %) a agonistů receptoru glukagonu-podobného peptidu 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) (3 %).

Téměř všichni pacienti (99 %) měli při zařazení prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění. Přibližně 24 % pacientů mělo v anamnéze srdeční selhání. Primárním cílovým parametrem ve studii VERTIS CV byla doba do prvního výskytu MACE (kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozková příhoda).

Ertugliflozin prokázal non-inferioritu v porovnání s placebem ohledně MACE (viz tabulka 11). Výsledky jednotlivých 5mg a 15mg dávek byly konzistentní s výsledky skupin s kombinovanými dávkami.

U pacientů léčených ertugliflozinem byla četnost hospitalizací pro srdeční selhání nižší než u pacientů léčených placebem (viz tabulka 11 a obrázek 1).

Tabulka 11: Analýza velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) a jejích složek a hospitalizací pro srdeční selhání ve studii VERTIS CV*

Cílový parametr [†]	Placebo (n=2 747)		Ertugliflozin (n=5 499)		Poměr rizik vs. placebo (CI) [‡]
	n (%)	Četnost příhody (na 100 osob- roků)	n (%)	Četnost příhody (na 100 osob- roků)	
MACE (CV smrt, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Nefatální IM	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Nefatální cévní mozková příhoda	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
CV smrt	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizace kvůli srdečnímu selhání[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

n=počet pacientů, CI=interval spolehlivosti, CV=kardiovaskulární, IM=infarkt myokardu.

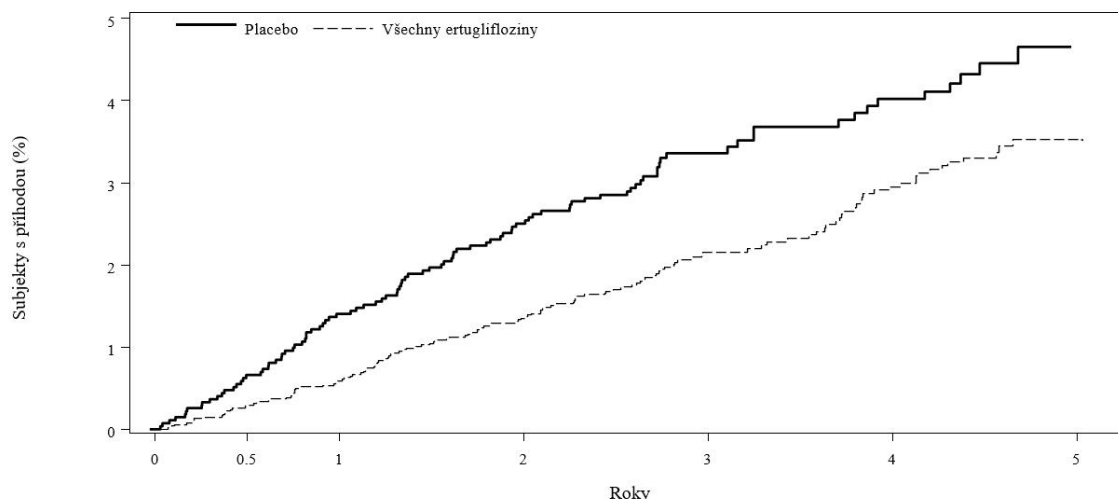
* Soubor všech zařazených pacientů (*intent-to-treat analysis set*).

[†] Velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda (MACE) byla hodnocena u subjektů, které užily alespoň jednu dávku hodnoceného léčiva a u subjektů, které hodnocené léčivo vysadily před ukončením studie, byly cenzorovány příhody, které se vyskytly po více než 365 dnech po poslední dávce hodnoceného léčiva. Další cílové parametry byly vyhodnoceny u všech randomizovaných subjektů a příhod, k nimž došlo kdykoli po první dávce hodnoceného léčiva do data posledního kontaktu. Pro každý cílový parametr byl analyzován celkový počet prvních příhod.

[‡] Pro MACE se uvádí 95,6% CI, pro jiné cílové parametry se uvádí 95% CI.

[#]Nebylo hodnoceno na statistickou významnost, protože to nebylo součástí předem specifikované sekvenční testovací procedury.

Obrázek 1: Doba do první hospitalizace pro srdeční selhání



	Subjekty v riziku						
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Všechny ertuglifloziny	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ertugliflozinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s diabetem mellitem typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecný úvod

Farmakokinetika ertugliflozinu je u zdravých subjektů a u pacientů s diabetem typu 2 podobná. Průměrné plazmatické AUC a C_{max} v rovnovážném stavu byly 398 ng/hod/ml a 81 ng/ml při léčbě 5 mg ertugliflozinu jednou denně (v uvedeném pořadí), a 1 193 ng/hod/ml a 268 ng/ml při léčbě 15 mg ertugliflozinu jednou denně (v uvedeném pořadí). Při podávání ertugliflozinu jednou denně se rovnovážného stavu dosáhne po 4 až 6 dnech. Ertugliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaných dávkách se v plazmě akumuluje do 10 až 40 %.

Absorpce

Po jednorázové perorální dávce 5 mg a 15 mg ertugliflozinu nalačno se maximální plazmatické koncentrace (medián času do dosažení maximální plazmatické koncentrace [T_{max}]) ertugliflozinu dosahuje za 1 hodinu po podání dávky. Plazmatické C_{max} a AUC ertugliflozinu se po jednorázových dávkách od 0,5 mg do 300 mg a po opakovaných dávkách od 1 mg do 100 mg zvyšují proporcionálně v závislosti na dávce. Absolutní perorální biologická dostupnost ertugliflozinu po podání 15mg dávky je přibližně 100 %.

Podání ertugliflozinu s vysoce tučným a vysokokalorickým jídlem v porovnání se stavem nalačno snižuje C_{max} ertugliflozinu o 29 % a prodlužuje T_{max} ertugliflozinu o 1 hodinu, nicméně AUC nemění. Pozorovaný vliv potravy na farmakokinetiku ertugliflozinu se nepovažuje za klinicky relevantní a ertugliflozin lze podávat s jídlem nebo bez jídla. V klinických hodnoceních fáze 3 se ertugliflozin podával bez ohledu na jídlo.

Ertugliflozin je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a transportéřů ze skupiny proteinu rezistence rakoviny prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribuce

Průměrný distribuční objem ertugliflozinu v rovnovážném stavu po intravenózní dávce je 86 l. Ertugliflozin je z 93,6 % vázán na plazmatické proteiny, a to nezávisle na plazmatických koncentracích ertugliflozinu. Vazba na plazmatické proteiny není u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater významně změněna. Poměr koncentrace ertugliflozinu v krvi a plazmě je 0,66.

Ertugliflozin není substrátem transportérů organických aniontů (OAT1, OAT3), transportérů organických kationtů (OCT1, OCT2) ani polypeptidů transportujících organické anionty (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformace

Primárním mechanismem odstraňování ertugliflozinu je metabolizace. Hlavní metabolickou cestou ertugliflozinu je O-glukuronidace na dva glukuronidy zprostředkovaná UGT1A9 a UGT2B7. Tyto dva glukuronidy jsou v klinicky relevantních koncentracích farmakologicky inaktivní. Metabolizace ertugliflozinu zprostředkovaná CYP (oxidativní) je minimální (12 %).

Eliminace

Průměrná systémová plazmatická clearance po intravenózní dávce 100 µg byla 11 l/hod. Průměrný eliminační poločas u pacientů s diabetem typu 2 s normální funkcí ledvin byl na základě populační farmakokinetické analýzy odhadnut na 17 hodin. Po perorálním podání roztoku [¹⁴C]-ertugliflozinu zdravým subjektům bylo přibližně 41 % radioaktivity související s léčivem eliminováno do stolice a 50 % do moči. Pouze 1,5 % podané dávky bylo vyloučeno jako nezměněný ertugliflozin do moči a 34 % jako nezměněný ertugliflozin do stolice, což je pravděpodobně důsledkem vylučování glukuronidových metabolitů do žluči a následné hydrolyzy na mateřskou látku.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

V klinické farmakologické studii fáze 1 u pacientů s diabetem typu 2 a mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (stanoveno pomocí eGFR) bylo v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin po podání jednorázové dávky 15 mg ertugliflozinu průměrné zvýšení AUC ertugliflozinu $\leq 1,7$ násobné. Tato zvýšení AUC ertugliflozinu se nepovažují za klinicky relevantní. Mezi skupinami s různými renálními funkcemi nebyly žádné klinicky významné rozdíly v hodnotách C_{max} ertugliflozinu. 24hodinová exkrece glukózy močí se snižovala se zvyšující se závažností poruchy funkce ledvin (viz bod 4.4). Vazba ertugliflozinu na plazmatické proteiny nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin ovlivněna.

Porucha funkce jater

Středně závažná porucha funkce jater (klasifikace podle Childa a Pugh) nevedla ke zvýšení expozice ertugliflozinu. AUC ertugliflozinu se v porovnání se subjekty s normální funkcí jater snížila přibližně o 13 % a C_{max} se snížila přibližně o 21 %. Toto snížení expozice ertugliflozinu se nepovažuje za klinicky významné. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (klasifikace C podle Childa a Pugh) nejsou žádné klinické zkušenosti. Vazba ertugliflozinu na plazmatické proteiny nebyla u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater ovlivněna.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie s ertugliflozinem.

Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví a rasy

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají věk, tělesná hmotnost, pohlaví ani rasa na farmakokinetiku ertugliflozinu žádný klinicky významný vliv.

Lékové interakce

In vitro hodnocení ertugliflozinu

Ertugliflozin a glukuronidy ertugliflozinu v *in vitro* studiích neinhibovaly, ani neinaktivovaly CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 nebo 3A4 a neindukovaly CYP 1A2, 2B6 nebo 3A4.

Ertugliflozin a glukuronidy ertugliflozinu *in vitro* neinhibovaly aktivitu UGT 1A6, 1A9 nebo 2B7. Ertugliflozin byl *in vitro* při vyšších koncentracích, které nejsou klinicky relevantní, slabý inhibitor UGT 1A1 a 1A4. Glukuronidy ertugliflozinu neměly na tyto izoformy žádný vliv. Celkově je nepravděpodobné, že by ertugliflozin měl vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků eliminovaných těmito enzymy.

Ertugliflozin nebo glukuronidy ertugliflozinu *in vitro* ve významné míře neinhibují P-gp, transportéry OCT2, OAT1 nebo OAT3, transportní polypeptidy OATP1B1 a OATP1B3 při klinicky významných koncentracích. Celkově je nepravděpodobné, že by ertugliflozin měl vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty těchto transportérů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity při opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Obecná toxicita

Studie toxicity po opakovaném perorálním podávání byly prováděny po dobu až 13 týdnů u myši, až 26 týdnů u potkanů a až 39 týdnů u psů. Znamky toxicity, které byly považovány za nežádoucí, byly obecně pozorovány při expozicích vyšších než nebo rovných 77násobku lidské nenavázané expozice (AUC) při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den. Většina toxicit byla konzistentní s farmakologií související se ztrátou glukózy močí a zahrnovala snížení tělesné hmotnosti a tělesného tuku, zvýšení příjmu potravy, průjem, dehydrataci, snížení sérové glukózy a zvýšení jiných sérových parametrů odrážející zvýšenou metabolizaci proteinů, glukoneogenezi a nerovnováhu elektrolytů, a močové změny, jako je polyurie, glykosurie a kalciurie. Mikroskopické změny související s glykosurií a/nebo kalciurií pozorované pouze u hlodavců zahrnovaly dilataci renálních tubulů, hypertrofii zona glomerulosa v nadledvinách (potkani) a zesílení trabekulární kosti (potkani). U psů nebyla zjištěna žádná nežádoucí toxicita, kromě zvracení, při dávkách dosahujících 379násobku lidské nenavázané expozice (AUC) při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den.

Karcinogeneze

Ve 2 roky trvající studii karcinogenity na myších byl ertugliflozin podáván perorální sondou v dávkách 5, 15 a 40 mg/kg/den. Při dávkách až 40 mg/kg/den (přibližně 41násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle AUC) nebyla učiněna žádná neoplastická zjištění související s ertugliflozinem. Ve 2 roky trvající studii karcinogenity na potkanech byl ertugliflozin podáván perorální sondou v dávkách 1,5; 5 a 15 mg/kg/den. S ertugliflozinem související neoplastická zjištění zahrnovala zvýšenou incidenci benigního feochromocytomu dřeně nadledvin u potkaních samců při dávkách 15 mg/kg/den. Toto zjištění bylo přisouzeno malabsorpci sacharidů vedoucí k narušení homeostázy vápníku a nepovažovalo se za relevantní ohledně rizik pro lidi. Hladina bez pozorovaného účinku (*no-observed-effect level*, NOEL) pro neoplázie byla 5 mg/kg/den (přibližně 16násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den).

Mutageneze

Ertugliflozin nebyl mutagenní ani klastogenní s metabolickou aktivací nebo bez ní ve stanovení mikrobiální reverzní mutace, *in vitro* cytogenetickém stanovení (lidské lymfocyty) ani v *in vivo* stanovení na potkaních mikronukleích.

Reprodukční toxikologie

Ve studii fertility a embryonálního vývoje na potkanech se samcům a samicím potkanů podával ertugliflozin v dávkách 5, 25 a 250 mg/kg/den. Při dávkách 250 mg/kg/den (přibližně 386násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle porovnání AUC) nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu. Ertugliflozin neovlivňoval nepříznivě vývoj u potkanů a králíků při mateřských expozicích, které byly 239násobkem, respektive 1 069násobkem lidské expozice při maximální klinické dávce 15 mg/den podle AUC. U potkanů byla při dávce toxické pro matku (250 mg/kg/den) pozorována nižší životaschopnost plodů a vyšší incidence viscerálních malformací při mateřské expozici, která byla 510násobkem maximální klinické dávky 15 mg/den.

V pre- a postnatální vývojové studii byl u potkanů, jimž se podával ertugliflozin od 6. dne březosti do 21. dne laktace v dávkách ≥ 100 mg/kg/den (odhadem 239násobek při lidské expozici při maximální klinické dávce 15 mg/den podle AUC), pozorován snížený postnatální růst a vývoj. Pohlavní zrání bylo u obou pohlaví při dávkách 250 mg/kg/den (odhadem 620násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle AUC) opožděno.

Pokud se ertugliflozin podával juvenilním potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, což je období vývoje ledvin odpovídající pozdnímu druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí, při expozici představující 13násobek maximální klinické dávky 15 mg/den podle AUC, ertugliflozin zvyšoval hmotnost ledvin, dilataci ledvinné pánvičky a tubulů a mineralizaci renálních tubulů. Při expozici představující 817násobek maximální klinické dávky 15 mg/den podle AUC byl pozorován vliv na kosti (kratší femur, zvětšená trabekulární kost ve femuru) a vliv spočívající v opožděné pubertě. Tyto účinky na ledviny a kosti nebyly po 1měsíčním zotavování plně zvráceny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát (E470b)

Potah tablety

Hypromelóza 2910/6 (E464)
Monohydrát laktózy
Makrogol 3350 (E1521)
Triacetin (E1518)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PA/Al blistry.

Balení po 14, 28, 30, 84, 90 a 98 potahovaných tabletách v neperforovaných blistrech.

Balení po 30 x 1 potahované tabletě v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Steglatro 5 mg potahované tablety

EU/1/18/1267/001

EU/1/18/1267/002

EU/1/18/1267/003

EU/1/18/1267/004

EU/1/18/1267/005

EU/1/18/1267/006

EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg potahované tablety

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 15. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PŘÍPRAVKU STEGLATRO 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Steglatro 5 mg potahované tablety
ertugliflozin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 5 mg ertugliflozinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1267/001 (14 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/002 (28 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/003 (30 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/004 (30 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/18/1267/005 (84 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/006 (90 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/013 (98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

steglatro 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PŘÍPRAVKU STEGLATRO 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Steglatro 5 mg tablety
ertugliflozin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PŘÍPRAVKU STEGLATRO 15 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Steglatro 15 mg potahované tablety
ertugliflozin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 15 mg ertugliflozinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1267/007 (14 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/008 (28 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/009 (30 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/010 (30 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/18/1267/011 (84 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/012 (90 potahovaných tablet)
EU/1/18/1267/014 (98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

steglatro 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PŘÍPRAVKU STEGLATRO 15 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Steglatro 15 mg tablety
ertugliflozin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Steglatro 5 mg potahované tablety Steglatro 15 mg potahované tablety ertugliflozin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Steglatro a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Steglatro užívat
3. Jak se přípravek Steglatro užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Steglatro uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Steglatro a k čemu se používá

Co je přípravek Steglatro

Přípravek Steglatro obsahuje léčivou látku ertugliflozin.

Přípravek Steglatro patří do skupiny léků, které se nazývají inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2).

K čemu se přípravek Steglatro používá

- Přípravek Steglatro snižuje hladinu cukru v krvi u dospělých pacientů (ve věku 18 let a starších) s cukrovkou typu 2.
- Rovněž může pomoci při prevenci srdečního selhání u pacientů s cukrovkou typu 2.
- Přípravek Steglatro lze užívat samotný nebo s některými dalšími léky, které snižují hladinu cukru v krvi.
- Během užívání přípravku Steglatro musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

Jak přípravek Steglatro funguje

Ertugliflozin působí tak, že v ledvinách blokuje protein SGLT2. To vede k tomu, že se krevní cukr odstraňuje močí.

Co je cukrovka typu 2?

Cukrovka typu 2 je onemocnění, při kterém tělo nevytváří dostatek inzulínu, nebo inzulín, který tělo vytváří, nefunguje tak, jak by měl. To vede k zvýšené hladině cukru v krvi. Pokud k tomu dojde, může to vést k závažným zdravotním problémům, jako je srdeční onemocnění, onemocnění ledvin, slepota a slabý krevní oběh.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Steglatro užívat

Neužívejte přípravek Steglatro

- jestliže jste alergický(á) na ertugliflozin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Steglatro se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte problémy s ledvinami. Lékař Vám může provést krevní testy, aby zjistil, zda ledviny fungují správně.
- máte nebo jste měl(a) infekci močových cest.
- máte nebo jste měl(a) kvasinkové infekce pochvy nebo penisu.
- máte cukrovku typu 1. Přípravek Steglatro se nemá používat k léčbě tohoto onemocnění, protože u těchto pacientů může zvýšit riziko diabetické ketoacidózy.
- užíváte další léky na cukrovku; s některými léky je pravděpodobnější, že budete mít nízkou hladinu cukru v krvi.
- můžete být ohrožen(a) dehydratací (například pokud užíváte léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika) nebo snižují krevní tlak, nebo pokud je Vám více než 65 let). Zeptejte se, jak předcházet dehydrataci.
- rychle ubýváte na váze, je Vám nevolno nebo zvracíte, trpíte bolestmi břicha (žaludku), nadměrnou žízní, máte zrychlené a hluboké dýchání, jste zmatený(á), trpíte neobvyklou ospalostí nebo únavou, máte nasládlý dech, nasládlou nebo kovovou chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu, ihned se obraťte na svého lékaře nebo nejbližší nemocnici. Tyto příznaky mohou být známkami „diabetické ketoacidózy“ – což je problém, který Vás může postihnout při cukrovce v důsledku zvýšených hladin „ketonových látek“ v moči nebo krvi, které se zjistí v testech. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy může být zvýšeno při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, dehydrataci, náhlém snížení dávky inzulínu nebo při vyšší potřebě inzulínu v důsledku velkého chirurgického zákroku nebo závažné nemoci.

Je důležité pravidelně kontrolovat své nohy a dodržovat všechny další pokyny týkající se péče o nohy, které Vám sdělil zdravotník.

Pokud se u Vás rozvine kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem provázených horečkou nebo celkovým pocitem nepohody, okamžitě to sdělte svému lékaři. Tyto příznaky by mohly být známkami vzácné, ale závažné nebo dokonce život ohrožující infekce zvané nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna, při které dochází k rozpadu podkožní tkáně. Fournierovu gangrénu je třeba okamžitě léčit.

Pokud se tento lék používá v kombinaci s inzulínem nebo s léky, které zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky břišní, může se objevit nízká hladina cukru v krvi (hypoglykémie). Lékař může snížit dávku inzulínu nebo jiného léku.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Glukóza v moči

V důsledku způsobu, kterým tento léčivý přípravek funguje, bude během užívání tohoto přípravku test moči pozitivní na přítomnost cukru (glukózy).

Děti a dospívající

Děti a dospívající mladší 18 let tento lék nemají užívat. Není známo, zda je tento lék bezpečný a účinný, pokud se používá u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Steglatro

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Svého lékaře zejména informujte:

- pokud užíváte léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika).
- pokud užíváte další léky, které snižují cukr v krvi, jako je inzulin nebo léky, které zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky břišní.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), sdělte to svému lékaři.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda přípravek Steglatro může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, poraďte se se svým lékařem o nejlepším způsobu kontroly krevního cukru v těhotenství. Pokud jste těhotná, přípravek Steglatro neužívejte.

Není známo, zda přípravek Steglatro prostupuje do mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit Vaše dítě, pokud užíváte přípravek Steglatro. Pokud kojíte, přípravek Steglatro neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Avšak užívání tohoto přípravku v kombinaci s inzulinem nebo s léky, které zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky břišní, může vyvolat příliš velký pokles hladiny cukru v krvi (hypoglykémii), což může vyvolat příznaky jako je třes, pocení a změny vidění, a může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud máte při užívání přípravku Steglatro pocit točení hlavy, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Steglatro obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Steglatro obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Steglatro užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

- Zahajovací dávka přípravku Steglatro je jedna 5 mg tableta každý den. Lékař rozhodne, zda Vám dávku zvýší na 15 mg.
- Lékař Vám předepíše správnou dávku léku. Pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn, svou dávku neměňte.

Jak se tento přípravek užívá

- Tabletou spolkněte; pokud máte potíže s polykáním, tabletu můžete rozlomit nebo rozdrtit.
- Každé ráno užívejte jednu tabletu. Snažte se ji každý den užívat ve stejnou dobu; to Vám usnadní nezapomenout na užití tablety.
- Tabletou můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

- Během užívání přípravku Steglatro musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Steglatro, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš velké množství přípravku Steglatro, ihned to sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Steglatro užít

Co dělat, když si zapomenete vzít tabletu, závisí na tom, jak dlouho zbývá do další dávky.

- Pokud do vaší další dávky zbývá 12 hodin nebo více, vezměte si dávku přípravku Steglatro, jakmile si vzpomenete. Poté si vezměte další dávku v obvyklou dobu.
- Pokud do vaší další dávky zbývá méně než 12 hodin, zapomenutou dávku vynechejte. Poté si vezměte další dávku v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky v jeden den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Steglatro

Nepřestávejte užívat tento lék bez porady se svým lékařem. Pokud přestanete tento lék užívat, mohla by se Vám zvýšit hladina cukru v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, ihned se obraťte na lékaře nebo nejbližší nemocnici:

Diabetická ketoacidóza (vzácné, může postihnout až 1 z 1 000 lidí)

Toto jsou známky diabetické ketoacidózy (viz také bod „Upozornění a opatření“):

- zvýšené hladiny „ketonových látek“ v moči nebo krvi
 - rychlý úbytek na váze
 - nevolnost nebo zvracení
 - bolest břicha (žaludku)
 - nadměrná žízeň
 - rychlé a hluboké dýchání
 - zmatenost
 - neobvyklá ospalost nebo únava
 - nasládlý dech, nasládlá nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu
- K tomu může dojít bez ohledu na hladinu cukru v krvi. Lékař může rozhodnout, že léčbu přípravkem Steglatro dočasně nebo úplně vysadí.

Nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna (není známo, z dostupných údajů nelze určit)

Závažná infekce měkkých tkání genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem (příznaky jsou popsány v bodě “Upozornění a opatření”).

Pokud zaznamenáte kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše, ihned se obraťte na lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Pokud zaznamenáte následující nežádoucí účinky, co nejdříve se obraťte na svého lékaře:

Infekce močových cest (velmi časté, mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

Známkami infekce močových cest jsou:

- pocit pálení při močení
- zakalená moč
- bolest v oblasti pánve nebo uprostřed zad (při infekci ledvin)

I když se horečka nebo krev v moči vyskytují méně často, ihned sdělte svému lékaři, pokud se u Vás tyto příznaky objeví.

Dehydratace (přílišná ztráta vody z těla; časté, může postihnout až 1 z 10 lidí)

Příznaky dehydratace zahrnují:

- sucho v ústech
- pocit závratí, točení hlavy nebo slabost, zvláště při napřimení
- mdloby

Dehydratace může být pravděpodobnější, pokud:

- máte problémy s ledvinami
- užíváte léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika) nebo snižují krevní tlak
- je Vám 65 let a více

Nízký cukr v krvi (hypoglykémie; časté)

Lékař Vám řekne, jak léčit nízký cukr v krvi a co dělat, pokud Vás postihne kterýkoli z příznaků nebo známek uvedených dále. Lékař Vám může snížit dávku inzulínu nebo jiného léku na cukrovku.

Známky a příznaky nízkého krevního cukru mohou zahrnovat:

- bolest hlavy
- ospalost
- podrážděnost
- hlad
- závrať
- zmatenost
- pocení
- pocit nervozity
- slabost
- rychlý srdeční tep

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, co nejdříve se obraťte na svého lékaře.

Další nežádoucí účinky při užívání přípravku Steglatro:

Velmi časté

- vaginální (poševní) kvasinkové infekce (moučnivka)

Časté

- kvasinkové infekce penisu
- změny močení, včetně častějšího naléhavého nucení na močení, velkého objemu moči nebo močení v noci
- žízeň
- vaginální (poševní) svědění
- krevní testy mohou vykazovat změny množství močoviny v krvi
- krevní testy mohou vykazovat změny množství celkového a „špatného“ cholesterolu (nazývaného cholesterol s nízkou hustotou lipoproteinu (LDL cholesterol) - typ tuku v krvi)
- krevní testy mohou ukázat změny v množství červených krvinek v krvi (hemoglobinu)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- krevní testy mohou vykazovat změny týkající se funkce ledvin (jako je „kreatinin“)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Steglatro uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je balení poškozeno nebo vykazuje známky porušení celistvosti.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Steglatro obsahuje

- Léčivou látkou je ertugliflozin.
 - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglatro 5 mg obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 5 mg ertugliflozinu.
 - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglatro 15 mg obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 15 mg ertugliflozinu.
- Pomocnými látkami jsou:
 - Jádru tablety: mikrokrystalická celulóza (E460), monohydrát laktózy (viz bod 2), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát (E470b).
 - Potah tablety: hypromelóza 2910/6 (E464), monohydrát laktózy (viz bod 2), makrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Steglatro vypadá a co obsahuje toto balení

- Potahované tablety (tablety) přípravku Steglatro 5 mg jsou růžové, 6,4 x 6,6 mm, trojúhelníkového tvaru, s vyraženým „701“ na jedné straně a hladké na druhé straně.
- Potahované tablety (tablety) přípravku Steglatro 15 mg jsou červené, 9,0 x 9,4 mm, trojúhelníkového tvaru, s vyraženým „702“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Steglatro je k dispozici v Al/PVC/PA/Al blistrech. Velikosti balení jsou 14, 28, 30, 84, 90 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech a 30 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.