

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 ertugliflozinum 5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum).

Pomocná látka / Pomocné látky se známým účinkem

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

Steglatro 15 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 15 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum).

Pomocná látka / Pomocné látky 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 ve věku 18 let a starších s diabetes mellitus typu 2 jako doplňková léčba k dietním opatřením a tělesné aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie:

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

(Ohledně výsledků studií kombinací a účinků na glykemickou kontrolu 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 snášejících 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).

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 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min se nasazení tohoto léčivého přípravku nedoporučuje (viz bod 4.4).

Přípravek Steglatro je nutno vysadit, pokud je eGFR setrvale nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo CrCl setrvale nižší než 45 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 se nepředpokládá, že by u nich byl účinný.

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 (≥ 65 let věku)

Na základě věku se žádná úprava dávky nedoporučuje. Je nutno vzít v úvahu renální funkce a riziko deplece objemu (viz body 4.4 a 4.8). S přípravkem Steglatro u pacientů ve věku ≥75 let jsou jen omezené zkušenosti.

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 diabetes mellitus typu 1.

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 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 zvaženo dočasné vysazení léčby ertugliflozinem.

Diabetická ketoacidóza

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

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

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

U pacientů, kteří jsou hospitalizováni kvůli velkému chirurgickému zákroku nebo akutnímu závažnému onemocnění má být přerušena léčba. V obou případech lze léčbu ertugliflozinem obnovit, jakmile se pacientův stav stabilizuje.

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

Mezi pacienty, kteří mohou být diabetickou ketoacidózou ohroženi více, patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk (např. pacienti s diabetes typu 2 s nízkým C-peptidem nebo latentním autoimunitním diabetes 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 opatrně.

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

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

Amputace na dolních končetinách

V probíhající klinické studii, ve které byl ertugliflozin přidán ke stávající léčbě u pacientů s diabetes mellitus typu 2 s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze, bylo pozorováno přibližně 1,2 až 1,6násobné zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (především prstů). Zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (především prstů) bylo též pozorováno v dlouhodobých klinických studiích jiného inhibitoru SGLT2. Protože vlastní mechanismus nebyl stanoven, rizikové faktory pro amputace, kromě obecných rizikových faktorů, nejsou známy.

Před zahájením léčby ertugliflozinem zvažte v anamnéze pacienta faktory, které mohou zvýšit riziko amputace. Jako preventivní opatření by měla být věnována pozornost pečlivému sledování pacientů s vyšším rizikem amputace, poradenství o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy a dodržování dostatečné hydratace. U pacientů, jimž se na dolních končetinách rozvinuly stavy předcházející amputaci, jako jsou vředy na kůži, infekce, osteomyelitida či gangréna, je třeba zvážit ukončení léčby ertugliflozinem.

Zhoršení renálních funkcí

Účinnost ertugliflozinu je závislá na funkci ledvin, přičemž u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin je snížena 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 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min. Přípravek Steglatro se má vysadit kvůli snížené účinnosti, pokud je eGFR setrvale nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo CrCl setrvale nižší než 45 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 CrCl nižší než 60 ml/min.

Hypoglykémie při současném podávání s inzulínem a inzulínovými sekretagogy

Ertugliflozin může riziko hypoglykémie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulínem a/nebo inzulínovým sekretagogem, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (viz bod 4.8). 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 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. Incidence infekcí močového ústrojí se mezi skupinami s 5 mg a 15 mg ertugliflozinu (4,0 % a 4,1 %) a skupinou s placebem (3,9 %) významně nelišila. Většina případů byla mírná nebo středně závažná, nebyl hlášen žádný závažný případ. 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 přípravků 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 rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být ve vyšší míře ohroženi deplecí objemu. Pacienti ve věku 65 let a starší léčení ertugliflozinem měli ve srovnání s mladšími pacienty vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu. Předpokládá se, že ertugliflozin bude mít u starších pacientů s poruchou funkce ledvin sníženou účinnost (viz body 4.2 a 4.8).

Srdeční selhání

Zkušenosti u pacientů s třídou I-II dle New York Heart Association (NYHA) jsou omezené, u pacientů s třídou III-IV dle NYHA nejsou z klinických studií ertugliflozinu žádné zkušenosti.

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

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

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 inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Ertugliflozin může riziko hypoglykémie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulinem a/nebo inzulinovým sekretagogem. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového 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 (induktor UGT a CYP) snižuje AUC a 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 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 nemá podávat během kojení.

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

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 přídavná léčba (viz bod 5.1). Tyto údaje odrážejí expozici ertugliflozinu u 1 029 pacientů se střední 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 vulvovaginální mykotické infekce a další mykotické infekce ženských genitálií. Vzácně se vyskytla závažná diabetická ketoacidóza. Ohledně četností viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a třídy orgánových systémů. 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

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	
Velmi časté	Vulvovaginální mykotická infekce a jiné mykotické infekce ženských genitálií* [†]
Časté	Balanitis candida a další mykotické infekce mužských genitálií* [†]
Není známo	Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)*
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykémie* [†]
Vzácné	Diabetická ketoacidóza* [†]
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.

[¶] Střední hodnoty procentní změny výchozích hodnot LDL-C u ertugliflozinu 5 mg a ertugliflozinu 15 mg oproti placebu byly 5,8 % a 8,4 % oproti 3,2 % a střední hodnoty procentní změny výchozích hodnot celkového cholesterolu byly 2,8 % a 5,7 % oproti 1,1 %; nicméně pro HDL-C byly 6,2 % a 7,6 % oproti 1,9 %. Mediány procentní změny výchozích hodnot triglyceridů 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 aspoň 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 BUN ≥ 50 % a hodnotám $>ULN$ 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 četnost doložené hypoglykémie vyšší u pacientů léčených ertugliflozinem 5 mg (5,0 %), 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 v porovnání s ertugliflozinem (5,6 % u ertugliflozinu 5 mg a 8,2 % u ertugliflozinu 15 mg) u derivátů sulfonylmočoviny vyšší (27 %).

Doložená hypoglykémie u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin léčených inzulinem, deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy jako základní medikací 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

V celém klinickém programu byla ketoacidóza zjištěna u 3 z 3 409 (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 středních hodnot kreatininu a snížení středních hodnot eGFR u pacientů léčených ertugliflozinem byla během pokračující léčby obvykle přechodná. Pacienti s výchozí středně závažnou poruchou funkce ledvin měli vyšší střední hodnoty změn, které se ve 26. týdnu nevrátily k výchozím hodnotám; tyto změny se upravily po vysazení léčby.

U pacientů léčených ertugliflozinem se mohou objevit nežádoucí účinky související s ledvinami (např. akutní poškození ledvin, porucha funkce ledvin, akutní prerenální selhání), zvláště u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, u nichž incidence nežádoucích účinků souvisejících s ledvinami byla 2,5 % u pacientů léčených ertugliflozinem 5 mg, 1,3 % u pacientů léčených ertugliflozinem 15 mg a 0,6 % 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 3,0 % 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. balanitis candida, balanoposthitis, 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 neobřízaných 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).

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 inhibítozem 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 diabetes mellitus 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 diabetes mellitus typu 2 k téměř maximální exkreci glukózy do moči (UGE), přičemž vedou k 87 %, respektive 96 % maximální inhibice.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 diabetes typu 2, včetně studie u 468 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. Rasová distribuce byla 76,8 % běloši, 13,3 % Asiaté, 5,0 % černoši a 4,8 % ostatní. 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 % ≥ 75 let.

Ertugliflozin byl hodnocen v monoterapii a v kombinaci s metforminem a/nebo inhibítozem dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Ertugliflozin byl rovněž hodnocen u pacientů s diabetes typu 2 se středně závažnou poruchou funkce ledvin v kombinaci se současnými způsoby léčby diabetes, včetně inzulínu a derivátů sulfonylmočoviny.

Monoterapie

Celkem 461 pacientů s diabetes 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 ve 26. týdnu placebem kontrolované studie monoterapie přípravkem Steglatro*

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

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

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na léčbu, dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci, 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 kombinační terapie s metforminem

Celkem 621 pacientů s diabetes 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 přípravku Steglatro používaného v kombinaci s metforminem ve 26. týdnu*

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

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
Tělesná hmotnost (kg)	n=207	n=205	n=209
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	84,9	85,3	84,5
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Rozdíl od placeba (střední hodnota 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.

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na léčbu, dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci (monoterapie metforminem nebo metformin + další AHA), výchozí eGFR (kontinuální), randomizační stratum dle menopauzálního stavu (muži, premenopauzální ženy, ženy kolem menopauzy nebo < 3 roky po menopauze, ženy ≥ 3 roky po menopauze) a interakce 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 kombinační léčby s metforminem

Celkem 1 326 pacientů s diabetes typu 2 nedostatečně kontrolovaných monoterapií metforminem se účastnilo randomizované, dvojité 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 snášenou dávku, nebo titrován na nižší dávku, aby se zamezilo hypoglykémii nebo aby se hypoglykémie zvládla. Střední hodnota denní dávky glimepiridu byla 3,0 mg (viz Tabulka 4).

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

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

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na léčbu, dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci (monoterapie nebo duální terapie), výchozí eGFR (kontinuální) a interakce času podle léčby. S časem se zacházelo jako s kategorií proměnnou.

[‡] Non-inferiorita je vyhlášena, pokud je horní hranice dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro střední hodnotu rozdílu nižší, než 0,3 %.

[§] p < 0,001 v porovnání s glimepiridem.

Faktoriální studie ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinační léčby s metforminem

Celkem 1 233 pacientů s diabetes typu 2 se účastnilo randomizované, dvojité 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 diabetes typu 2 nedostatečně kontrolovaní léčbou metforminem (≥ 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 přípravku Steglatro a sitagliptinu jako přídatné kombinované léčby s metforminem v porovnání s jednotlivými léčivými látkami samotnými v 26. týdnu*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + sitagliptin 100 mg	Steglatro 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%; DCCT)	n=250	n=248	n=247	n=243	n=244
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota 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)
přípravku Steglatro 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
přípravku Steglatro 15 mg (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 % (DCCT)	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 (střední hodnota)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Rozdíl od sitagliptinu (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

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

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na léčbu, 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 kombinací léčba s metforminem a sitagliptinem

Celkem 463 pacientů s diabetes 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 přípravku Steglatro jako přídatné léčby v kombinaci s metforminem a sitagliptinem ve 26. týdnu*

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

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na léčbu, dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci.

[‡] p < 0,001 v porovnání s placebem.

Kombinační léčba ertugliflozinem a sitagliptinem

Celkem 291 pacientů s diabetes 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 antihyperglykemickou 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 (%; DCCT)	n=98	n=96	n=96
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	8,9	9,0	9,0
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†] , 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacienti (n (%)) s HbA1c < 7 % (DCCT)	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Tělesná hmotnost (kg)	n=98	n=96	n=97
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	90,8	91,3	95,0
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Rozdíl od placeba (střední hodnota 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.

[†] Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené longitudinálním modelem na léčbu, 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).

Středně závažná porucha funkce ledvin

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

Střední změny výchozích hodnot HbA1c (metodou nejmenších čtverců, 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 medikace, jejíž současné použití bylo zakázáno. V následné analýze s vyloučením subjektů, které použily zakázanou medikaci, 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)

Plazmatická glukóza nalačno

Ve třech placebem kontrovaných studiích vedlo užívání ertugliflozinu ke statisticky významným snížením 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 \geq 8 % (DCCT)

Ve studii monoterapie provedené při základních dietních opatřeních a tělesné aktivitě u pacientů s výchozími hodnotami HbA1c od 7-10,5 % měla podskupina pacientů účastnících se studie s výchozími hodnotami HbA1c \geq 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 7,0-10,5 % byla na placebo korigovaná snížení HbA1c u podskupiny pacientů účastnících se studie s výchozími hodnotami HbA1c \geq 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 kontrovaných metforminem s výchozími hodnotami HbA1c 7,5-11,0 %, v podskupině pacientů s výchozími hodnotami HbA1c \geq 10 %, vedla kombinace ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg se sitagliptinem ke snížením 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 hladin glukózy 2 hodiny po příjmu potravy o 3,83 a 3,74 mmol/l.

Krevní tlak

Ve třech 26týdenních, placebem kontrovaných studiích ertugliflozin snižoval systolický krevní tlak. 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, kontrované 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 výchozího systolického tlaku o 1 mmHg.

Analýza podskupin

U pacientů s diabetes mellitus typu 2 léčených ertugliflozinem bylo pozorováno klinicky významné snížení HbA1c u podskupin definovaných věkem, pohlavím, rasou, etnikem, geografickou oblastí, výchozím BMI, výchozí hodnotou HbA1c a trváním diabetes mellitus typu 2.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ertugliflozinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus 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 diabetes typu 2 podobná. Střední hodnoty plazmatické AUC a C_{max} v rovnovážném stavu byly 398 ng·hod/ml a 81 ng/ml při léčbě 5 mg ertugliflozinu jednou denně, a 1 193 ng·hod/ml a 268 ng/ml při léčbě 15 mg ertugliflozinu jednou denně. 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 plasmě akumuluje do 10 až 40 %.

Absorpce

Po jedné perorální dávce 5 mg a 15 mg ertugliflozinu nalačno se maximální plazmatické koncentrace (medián T_{max}) ertugliflozinu dosahuje 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 způsobem závislým 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 transportérů ze skupiny proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP)

Distribuce

Střední hodnota distribučního objemu 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. Míra vazby na plazmatické proteiny není u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater významně změněna. Poměr koncentrace ertugliflozinu v krvi a plasmě 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

Střední hodnota systémové plazmatické clearance po intravenózní dávce 100 µg byla 11 l/hod. Střední hodnota eliminačního poločasu u pacientů s diabetes typu 2 s normální funkcí ledvin byla na základě populační farmakokinetické analýzy odhadnuta 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 diabetes typu 2 a mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (stanoveno pomocí eGFR) byly v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin po podání jedné dávky 15 mg ertugliflozinu střední hodnoty 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 se zvyšující se závažností poruchy funkce ledvin snižovala (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 (podle Child-Pughovy klasifikace) 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 s poruchou funkce jater Child-Pughovy třídy C (závažná) 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 na tyto izoformy neměly 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 myší, 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 moči 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, glukosurie a kalciurie. Mikroskopické změny související s glukosurií 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 s ertugliflozinem související neoplastická zjištění. Ve 2 roky trvající studii karcinogenity na potkaních 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 (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 potkaních 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 239-, respektive 1 069násobkem lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 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, 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

Mikrokrytalická celulóza (E460)
Monohdrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát (E470b)

Potah tablety

Hypromelóza 2910/6 (E464)
Monohdrát 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 uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z Al/PVC/PA/Al.
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

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

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

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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. Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA PŘÍPRAVKU STEGLATRO 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Steglatro 5 mg potahované tablety
ertugliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ertugliflozinum 5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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
ertugliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABÍČKA PŘÍPRAVKU STEGLATRO 15 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Steglatro 15 mg potahované tablety
ertugliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ertugliflozinum 15 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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
ertugliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Přípravek Steglatro 5 mg potahované tablety Přípravek Steglatro 15 mg potahované tablety ertugliflozinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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 je členem skupiny léků, které se nazývají inhibitory sodíko-glukózového 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.
- Přípravek Steglatro lze užívat samotný nebo s některými dalšími léky, které snižují krevní cukr.
- Během užívání přípravku Steglatro musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

Jak přípravek Steglatro funguje

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

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. Tělo může rovněž vytvářet příliš velké množství cukru. Pokud k tomu dojde, cukr (glukóza) se hromadí v krvi. To může 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.
- máte nebo jste měl(a) kvasinkové infekce pochvy nebo penisu.
- jste někdy v minulosti měl(a) závažné onemocnění srdce nebo pokud jste měl(a) mrtvici.
- máte cukrovku typu 1. Přípravek Steglatro se nemá používat k léčbě tohoto onemocnění.
- užíváte další léky na cukrovku; s jistými léky je pravděpodobnější, že budete mít nízkou hladinu cukru v krvi.
- můžete být ohrožen(a) dehydratací (například pokud užíváte léky, které zvyšují produkci moči (diuretika) nebo snižují krevní tlak, nebo pokud je Vám více než 65 let). Zeptejte se, jak dehydrataci zabránit.
- rychle ubýváte na váze, je Vám nevolno nebo zvracíte, trpíte bolestmi břicha (žaludku), nadměrnou žízní, máte zrychlený a hluboký dech, 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, nadměrném požívání alkoholu, dehydrataci, náhlém snížení dávky inzulínu nebo při vyšší potřebě inzulínu v důsledku velkého chirurgického zákroku nebo závažné nemoci.
- jste prodělal(a) amputaci na dolních končetinách.

Je důležité pravidelně kontrolovat své nohy a dodržovat všechny další pokyny týkající se péče o nohy a dostatečného přísunu tekutin, které Vám Váš zdravotník dal. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete nějakých poranění, změny barvy, nebo zaznamenáte citlivost či bolestivost nohou. Některé studie poukazují na to, že užívání ertugliflozinu může mít vliv na zvýšený výskyt amputací nohou (zejména prstů).

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 nemoci, 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 tkáň. Fournierovu gangrénu je třeba okamžitě léčit.

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

Máte-li nějaké další otázky ohledně používání 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 něco z výše uvedeného týká (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 zvládnání 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 na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje žádný nebo má jen zanedbatelný vliv. Užívání tohoto přípravku v kombinaci s inzulinem nebo léky, které zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky břišní, může vyvolat příliš velký pokles hladiny krevního cukru (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, neříďte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Steglatro obsahuje laktózu

Přípravek Steglatro obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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 5mg tableta každý den. Váš lékař rozhodne, zda Vám dávku zvýší na 15 mg.
- Váš 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 užívat ve stejnou dobu každý den; to Vám usnadní na užívání tablet nezapomenout.
- 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

Pokud na dávku zapomenete, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud však již téměř nastal čas k užití další dávky, zapomenutou dávku vynechejte a vraťte se k pravidelnému schématu.

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 některý 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
- pocit nevolnosti nebo zvracení
- bolest břicha (žaludku)
- nadměrná žízeň
- rychlý a hluboký dech
- 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. Váš 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 části „Upozornění a opatření“).

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

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, co nejdříve se obraťte na svého lékaře:

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 napřímění
- 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 krevní cukr (hypoglykémie; časté)

Váš lékař Vám řekne, jak nízký krevní cukr léčit a co dělat, pokud Vás postihne některý 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 tep srdce

Pokud zaznamenáte některý 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, močení větších množství nebo 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 LDL - 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“)
- bolestivé močení

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 papírové krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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 ertugliflozinum.
 - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglatro 5 mg obsahuje ertugliflozinum 5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum).
 - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglatro 15 mg obsahuje ertugliflozinum 15 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum).
- 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 blistrech z Al/PVC/PA/Al. 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

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 - Zone A
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpc_belux@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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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 BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)
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
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 4465700
clic@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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tfn: + 46 (0)77 570 04 88

medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd_lv@merck.com

Velká Británie

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

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