

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Steglatro 5 mg filmom obalené tablety  
Steglatro 15 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Steglatro 5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutamovej kyseliny ertugliflozínu).

### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 28 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### Steglatro 15 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 15 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutamovej kyseliny ertugliflozínu).

### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 85 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Steglatro 5 mg filmom obalené tablety

Ružové filmom obalené tablety trojuholníkového tvaru s rozmermi 6,4 x 6,6 mm, s označením „701“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

### Steglatro 15 mg filmom obalené tablety

Červené filmom obalené tablety trojuholníkového tvaru s rozmermi 9,0 x 9,4 mm, s označením „702“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Steglatro je indikovaný dospelým vo veku 18 rokov a starším s diabetes mellitus 2. typu ako prídavná liečba k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie:

- ako monoterapia pacientom, u ktorých sa užívanie metformínu považuje za nevhodné kvôli neznášanlivosti alebo kontraindikáciám,
- ako prídavok k iným liekom na liečbu diabetu.

(Výsledky štúdií týkajúce sa kombinácií liekov a účinkov na kontrolu glykémie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka ertugliflozínu je 5 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí znášajú ertugliflozín v dávke 5 mg jedenkrát denne, je možné dávku zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne, ak je potrebná dodatočná kontrola glykémie.

Ak sa ertugliflozín používa v kombinácii s inzulínom alebo liečivami stimulujúcimi sekréciu inzulínu, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu alebo liečiv stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko vzniku hypoglykémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

U pacientov s depléciou objemu sa pred začatím liečby ertugliflozínom odporúča úprava tohto stavu (pozri časť 4.4).

V prípade vynechania dávky ju pacient musí užiť ihneď ako si spomenie. Pacienti nesmú užiť dve dávky Steglatra v rovnaký deň.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pred začatím liečby Steglatom a následne v pravidelných intervaloch sa odporúča vykonávať hodnotenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

U pacientov s hodnotou odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) nižšou ako 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo hodnotou CrCl nižšou ako 60 ml/min sa neodporúča začínať liečbu týmto liekom (pozri časť 4.4).

Liečba Steglatom sa má ukončiť, ak eGFR pretrváva na hodnote nižšej ako 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl pretrváva na hodnote nižšej ako 45 ml/min.

Steglatro sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD) alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu, pretože sa neočakáva, že tento liek bude u týchto pacientov účinný.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky ertugliflozínu. Ertugliflozín sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neskúmal a jeho používanie sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

#### *Starší pacienti (≥ 65 rokov)*

V závislosti od veku sa neodporúča žiadna úprava dávky ertugliflozínu. Do úvahy sa má vziať funkcia obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8). Skúsenosť so Steglatom u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je obmedzená.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ertugliflozínu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Steglatro sa má užívať perorálne jedenkrát denne ráno s jedlom alebo bez jedla. V prípade ťažkostí s prehĺtaním je možné tabletu prelomiť alebo podrviť, pretože ide o formu s okamžitým uvoľňovaním dávky.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Všeobecné

Steglatro sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu.

##### Hypotenzia/deplécia objemu

Ertugliflozín spôsobuje osmotickú diurézu, ktorá môže viesť k zníženiu intravaskulárneho objemu. Z tohto dôvodu sa po začatí liečby Steglatrom môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl nižšia ako 60 ml/min), u starších pacientov ( $\geq$  65 rokov), u pacientov užívajúcich diuretiká alebo u pacientov podstupujúcich liečbu hypertenzie s hypotenziou v anamnéze. Pred začatím liečby Steglatrom sa má vyhodnotiť stav objemu a v prípade indikácie sa má upraviť. Po začatí liečby je potrebné sledovať prejavy a príznaky.

Na základe svojho mechanizmu účinku, ertugliflozín indukuje osmotickú diurézu, zvyšuje hladinu kreatinínu v sére a znižuje eGFR. Zvýšenia hladiny kreatinínu v sére a poklesy eGFR boli väčšie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

V prípade stavov, ktoré môžu viesť k strate tekutín (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa u pacientov liečených ertugliflozínom odporúča dôkladné sledovanie stavu objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, merania krvného tlaku, laboratórne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. Má sa zväžiť dočasné prerušenie liečby ertugliflozínom dovtedy, kým nedôjde k úprave straty tekutín.

##### Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi sodík-glukózového kotransportéra 2 (sodium glucose co-transporter-2, SGLT2) boli v klinických skúškaniach a po uvedení lieku na trh hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (diabetic ketoacidosis, DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. Prípady boli hlásené v klinických skúškaniach s ertugliflozínom. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, do 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach ertugliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zväžiť v prípade nešpecifických príznakov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacientov treba okamžite vyšetriť na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba ertugliflozínom okamžite ukončiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli veľkým chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. V oboch prípadoch je možné liečbu ertugliflozínom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby ertugliflozínom sa majú zväžiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré ho môžu predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou betabuniek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacientov so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 v anamnéze sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť ertugliflozínu u pacientov s diabetom 1. typu sa nestanovili a ertugliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom 1. typu liečených inhibítormi SGLT2.

#### Amputácie dolnej končatiny

V prebiehajúcej klinickej štúdií ertugliflozínu pridaného k už prebiehajúcej liečbe u pacientov s diabetom 2. typu s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze sa pozoroval približne 1,2-1,6 násobný nárast počtu prípadov amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu) u pacientov liečených ertugliflozínom. V dlhodobých klinických štúdiách s iným inhibítorm SGLT2 sa tiež pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu). Keďže základný mechanizmus nebol stanovený, rizikové faktory pre amputáciu, okrem všeobecných, nie sú známe.

Pred začatím liečby ertugliflozínom treba v anamnéze pacienta zvážiť faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko amputácie. Ako preventívne opatrenia sa majú zvážiť starostlivé monitorovanie pacientov s vyšším rizikom amputácie a poradenstvo pacientov o dôležitosti rutínnej preventívnej starostlivosti o chodidlá a udržiavanie primeranej hydratácie. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú prípady, ktoré môžu predchádzať amputácii, ako je kožný vred, infekcia, osteomyelitída alebo gangréna dolnej končatiny sa môže tiež zvážiť ukončenie liečby ertugliflozínom.

#### Porucha funkcie obličiek

Účinnosť ertugliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Liečba Steglatrom sa nemá začínať u pacientov s hodnotou eGFR nižšou ako 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl nižšou ako 60 ml/min. Liečba Steglatrom sa má ukončiť ak eGFR pretrváva na hodnote nižšej ako 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl pretrváva na hodnote nižšej ako 45 ml/min z dôvodu zníženia účinnosti.

Sledovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

- pred začatím liečby ertugliflozínom a pravidelne počas liečby (pozri časť 4.2),
- častejšie u pacientov s hodnotou eGFR nižšou ako 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl nižšou ako 60 ml/min.

#### Hypoglykémia pri súbežnom používaní inzulínu a liečiv stimulujúcich sekréciu inzulínu

Ertugliflozín môže zvýšiť riziko hypoglykémie, keď sa používa v kombinácii s inzulínom a/alebo liečivom stimulujúcim sekréciu inzulínu, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (pozri časť 4.8). Preto na minimalizáciu rizika vzniku hypoglykémie môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu alebo liečiva stimulujúceho sekréciu inzulínu, ak sa používajú v kombinácii s ertugliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Mykotické infekcie pohlavných orgánov

Ertugliflozín zvyšuje riziko mykotických infekcií pohlavných orgánov. V skúšaníach s inhibítormi SGLT2 sa mykotické infekcie pohlavných orgánov objavili s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s mykotickými infekciami pohlavných orgánov v anamnéze a u mužov bez obriezky (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať a vhodne liečiť.

#### Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy v moči môže byť spojené so zvýšeným rizikom infekcií močových ciest. Výskyt infekcií močových ciest sa v skupinách s ertugliflozínom 5 mg a 15 mg (4,0 % a 4,1 %) a v skupine s placebo (3,9 %) výrazne nelíšil. Väčšina udalostí bola mierna alebo stredne závažná a nebol hlásený žiadny vážny prípad. Počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby ertugliflozínom.

### Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Steglatra prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

### Starší pacienti

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu. U pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených ertugliflozínom bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu v porovnaní s mladšími pacientmi. Predpokladá sa, že ertugliflozín bude mať zníženú účinnosť u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.8).

### Zlyhávanie srdca

Skúsenosť s použitím u triedy I-II podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) je obmedzená a nie je žiadna skúsenosť z klinických štúdií s ertugliflozínom u triedy III-IV podľa klasifikácie NYHA.

### Laboratórne vyšetrenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku, bude výsledok vyšetrenia glukózy v moči u pacientov užívajúcich Steglatro pozitívny. Na sledovanie kontroly glykémie sa majú použiť náhradné metódy.

### Interferencia s testom na 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Sledovanie kontroly glykémie pomocou testu na 1,5-AG sa neodporúča, pretože stanovenia 1,5-AG na hodnotenie kontroly glykémie u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2 nie sú spoľahlivé. Na sledovanie kontroly glykémie sa majú použiť náhradné metódy.

### Laktóza

Tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakodynamické interakcie

#### Diuretiká

Ertugliflozín môže zvyšovať diuretický účinok diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

#### Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu

Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu, ako sú deriváty sulfonylurey, spôsobujú hypoglykémii. Ertugliflozín môže zvýšiť riziko vzniku hypoglykémie, ak sa používa v kombinácii s inzulínom a/alebo liečivom stimulujúcim sekréciu inzulínu. Preto na zníženie rizika hypoglykémie môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu alebo liečiva stimulujúceho sekréciu inzulínu, ak sa používajú v kombinácii s ertugliflozínom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

## Farmakokinetické interakcie

### Účinky iných liekov na farmakokinetiku ertugliflozínu

Primárnym mechanizmom odbúravania ertugliflozínu je metabolizmus sprostredkovaný UGT1A9 a UGT2B7.

Interakčné štúdie vykonané u zdravých osôb s použitím režimu s jednorazovou dávkou naznačujú, že sitagliptín, metformín, glimepirid ani simvastatín nespôsobujú zmenu farmakokinetiky ertugliflozínu.

Podávanie viacnásobných dávok rifampicínu (induktor UGT a CYP) znižuje AUC ertugliflozínu o 39 % a  $C_{max}$  ertugliflozínu o 15 %. Tento pokles expozície sa nepovažuje za klinicky významný a preto sa neodporúča žiadna úprava dávky. Klinicky významný účinok s ostatnými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Vplyv inhibítorov UGT na farmakokinetiku ertugliflozínu sa klinicky neskúmal, ale potenciálne zvýšenie expozície ertugliflozínu v dôsledku inhibície UGT sa nepovažuje za klinicky významné.

### Účinky ertugliflozínu na farmakokinetiku iných liekov

Interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že ertugliflozín nemal žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku sitagliptínu, metformínu a glimepiridu.

Súbežné podávanie simvastatínu s ertugliflozínom viedlo k 24 % zvýšeniu AUC a 19 % zvýšeniu  $C_{max}$  simvastatínu a k 30 % zvýšeniu AUC a 16 % zvýšeniu  $C_{max}$  kyseliny simvastatínovej. Mechanizmus malých zvýšení simvastatínu a kyseliny simvastatínovej nie je známy a neprebíha prostredníctvom inhibície OATP ertugliflozínom. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití ertugliflozínu u gravidných žien. Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách, môže ertugliflozín ovplyvniť vývin a dozrievanie obličiek (pozri časť 5.3). Preto sa Steglatro nemá používať počas gravidity.

### Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa prítomnosti ertugliflozínu v ľudskom mlieku, účinkov na dojčené dieťa alebo účinkov na tvorbu mlieka. Ertugliflozín je prítomný v mlieku dojčiacich potkanov a spôsobil účinky u mláďat dojčiacich potkanov. Farmakologicky sprostredkované účinky sa pozorovali u mláďat potkanov (pozri časť 5.3). Keďže k dozrievaniu obličiek u ľudí dochádza *in utero* a počas prvých 2 rokov života, kedy môže dôjsť k expozícii počas dojčenia, riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Steglatro sa nemá používať počas dojčenia.

### Fertilita

Účinok ertugliflozínu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ertugliflozín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie, ak sa Steglatro používa v kombinácii s inzulínom alebo liečivami stimulujúcimi sekréciu inzulínu a na zvýšené riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu ako je posturálny závrat (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

## Súhrn bezpečnostného profilu

### *Združený súbor placebom kontrolovaných skúšaní hodnotiacich Steglatro 5 mg a 15mg*

Primárne hodnotenie bezpečnosti bolo vykonané v združenom súbore troch 26-týždňových placebom kontrolovaných skúšaní. Ertugliflozín sa používal vo forme monoterapie v jednom skúšaní a ako prídavná liečba v dvoch skúšaní (pozri časť 5.1). Tieto údaje odrážajú expozíciu ertugliflozínu u 1 029 pacientov s priemernou dĺžkou trvania expozície približne 25 týždňov. Pacienti dostávali ertugliflozín 5 mg (N = 519), ertugliflozín 15 mg (N = 510) alebo placebo (N = 515) jedenkrát denne.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v rámci klinického programu boli vulvovaginálna mykotická infekcia a iné mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov. Zriedkavo sa objavila závažná diabetická ketoacidóza. Frekvencie výskytu pozri v časti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ a pozri časť 4.4.

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (system organ class, SOC). Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).



**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté	vulvovaginálna mykotická infekcia a iné mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov* <sup>†</sup>
Časté	kandidová balanitída a iné mykotické infekcie mužských pohlavných orgánov* <sup>†</sup>
Neznáme	nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)*
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	hypoglykémia* <sup>†</sup>
Zriedkavé	diabetická ketoacidóza* <sup>†</sup>
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	deplécia objemu* <sup>†</sup>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté	zvýšené vylučovanie moču‡
Menej časté	dyzúria, zvýšená hladina kreatinínu v krvi/znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie†
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté	vulvovaginálny pruritus
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	smäd§
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté	zmenená hladina tukov v sére¶, zvýšená hladina hemoglobínu **, zvýšená hladina BUN¶¶

\* Pozri časť 4.4.

† Ďalšie informácie pozri v podčastiach nižšie.

‡ Zahŕňa: polakizúriu, nutkanie na močenie, polyúriu, zvýšené vylučovanie moču a noktúriu.

§ Zahŕňa: smäd a polydipsiu.

¶ Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote boli pre LDL-C 5,8 % pri ertugliflozine 5 mg a 8,4 % pri ertugliflozine 15 mg oproti 3,2 % pri placebe; pre celkový cholesterol 2,8 % pri ertugliflozine 5 mg a 5,7 % pri ertugliflozine 15 mg oproti 1,1 % pri placebe, avšak pre HDL-C 6,2 % pri ertugliflozine 5 mg a 7,6 % pri ertugliflozine 15 mg oproti 1,9 % pri placebe. Medián percentuálnych zmien oproti východiskovej hodnote bol pre triglyceridy -3,9 % pri ertugliflozine 5 mg a -1,7 % pri ertugliflozine 15 mg oproti 4,5 % pri placebe.

\*\* Podiel osôb s minimálne jedným zvýšením hemoglobínu > 2,0 g/dl bol vyšší v skupinách s ertugliflozínom 5 mg a 15 mg (4,7 % a 4,1 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (0,6 %).

¶¶ Podiel osôb, ktoré mali akýkoľvek výskyt zvýšenia hodnôt BUN  $\geq$  50 % a hodnota > HHN bola číselne vyššia v skupine s ertugliflozínom 5 mg a vyššia v skupine s ertugliflozínom 15 mg (7,9 % a 9,8 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou s placebom (5,1 %).

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Deplécia objemu

Ertugliflozín spôsobuje osmotickú diurézu, ktorá môže viesť k zníženiu intravaskulárneho objemu a nežiaducim reakciám súvisiacim s depléciou objemu. V združenom súbore placebom kontrolovaných štúdií bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s depléciou objemu (dehydratácia, posturálny závrat, presynkopa, synkopa, hypotenzia a ortostatická hypotenzia) nízky (< 2 %) a v rámci skupín s ertugliflozínom a placebom nebol výrazne odlišný. V analýzach podskupín v širšom združenom súbore štúdií fázy 3, bol u osôb s hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, osôb vo veku  $\geq$  65 rokov a osôb užívajúcich diuretiká výskyt deplécie objemu vyšší v skupinách s ertugliflozínom v porovnaní so skupinou s komparátorom (pozri časti 4.2 a 4.4). U osôb s hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bol výskyt 5,1 % pri ertugliflozine 5 mg, 2,6 % pri ertugliflozine 15 mg a 0,5 % v skupine s komparátorom a u osôb s hodnotou eGFR 45 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bol výskyt 6,4 % pri ertugliflozine 5 mg, 3,7 % pri ertugliflozine 15 mg a 0 % v skupine s komparátorom.

### Hypoglykémia

V združenom súbore placebom kontrolovaných skúšaní, bol výskyt zdokumentovanej hypoglykémie zvýšený pre ertugliflozín 5 mg a 15 mg (5,0 % a 4,5 %) v porovnaní s placebom (2,9 %). V tejto populácii bol výskyt závažnej hypoglykémie 0,4 % v každej skupine. Keď sa ertugliflozín používal vo forme monoterapie, výskyt hypoglykemických udalostí v oboch skupinách s ertugliflozínom bol 2,6 % a v skupine s placebom 0,7 %. Keď sa používal ako prídavná liečba k metformínu, výskyt hypoglykemických udalostí v skupine s ertugliflozínom 5 mg bol 7,2 %, v skupine s ertugliflozínom 15 mg 7,8 % a v skupine s placebom 4,3 %.

Ak sa ertugliflozín pridal k metformínu a porovnal so sulfonylureou, výskyt hypoglykémie bol vyšší pri sulfonylurei (27 %) v porovnaní s ertugliflozínom (5,6 % pri ertugliflozíne 5 mg a 8,2 % pri ertugliflozíne 15 mg).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek používajúcich inzulín, SU alebo meglitinidy ako základnú liečbu, bola hypoglykémia zdokumentovaná u 36 % pri ertugliflozíne 5 mg, 27 % pri ertugliflozíne 15 mg a 36 % pri placebe (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

### Diabetická ketoacidóza

V rámci klinického programu sa ketoacidóza identifikovala u 3 z 3 409 (0,1 %) pacientov liečených ertugliflozínom a u 0,0 % pacientov liečených komparátorom (pozri časť 4.4).

### Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles rýchlosti glomerulárnej filtrácie a udalosti súvisiace s obličkami

Úvodné zvýšenia priemernej hladiny kreatinínu a poklesy priemernej hodnoty eGFR u pacientov liečených ertugliflozínom boli počas prebiehajúcej liečby vo všeobecnosti prechodné. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku sa objavili väčšie priemerné zmeny, ktoré sa v 26. týždni neupravili späť na východiskový stav; tieto zmeny sa upravili po ukončení liečby.

Nežiaduce reakcie súvisiace s obličkami (napr. akútne poškodenie obličiek, porucha funkcie obličiek, akútne prerennálne zlyhanie) sa môžu objaviť u pacientov liečených ertugliflozínom, najmä u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, kedy výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami bol 2,5 % u pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg, 1,3 % u pacientov liečených ertugliflozínom 15 mg a 0,6 % u pacientov užívajúcich placebo.

### Mykotické infekcie pohlavných orgánov

V združenom súbore troch placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov (napr. kandidózy pohlavných orgánov, mykotická infekcia pohlavných orgánov, vaginálna infekcia, vulvitída, vulvovaginálne kandidózy, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída) objavili u 9,1 % žien liečených ertugliflozínom 5 mg, 12 % žien liečených ertugliflozínom 15 mg a 3,0 % žien užívajúcich placebo. U žien došlo k ukončeniu liečby z dôvodu mykotických infekcií pohlavných orgánov u 0,6 % pacientok liečených ertugliflozínom a u 0 % pacientok užívajúcich placebo (pozri časť 4.4).

V rovnakom združenom súbore sa mykotické infekcie mužských pohlavných orgánov (napr. kandidová balanitída, balanopostitída, infekcia pohlavných orgánov, mykotická infekcia pohlavných orgánov) objavili u 3,7 % mužov liečených ertugliflozínom 5 mg, u 4,2 % mužov liečených ertugliflozínom 15 mg a 0,4 % mužov užívajúcich placebo. Mykotické infekcie mužských pohlavných orgánov sa častejšie objavovali u mužov bez obriezky. U mužov došlo k ukončeniu liečby z dôvodu mykotických infekcií pohlavných orgánov u 0,2 % pacientov liečených ertugliflozínom a u 0 % pacientov užívajúcich placebo. V zriedkavých prípadoch sa hlásila fimóza a niekedy došlo k vykonaniu obriezky (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Pri ertugliflozine sa nepreukázala žiadna toxicita u zdravých osôb pri jednorazových perorálnych dávkach až do 300 mg a viacnásobných dávkach až do 100 mg denne počas 2 týždňov. Neidentifikovali sa žiadne možné akútne príznaky a prejavy predávkovania.

V prípade predávkovania použite zvyčajné podporné opatrenia (napr. odstráňte nevstrebávaný liek z gastrointestinálneho traktu, použite klinické sledovanie a nasad'te podpornú liečbu) na základe klinického stavu pacienta. Odstránenie ertugliflozínu pomocou hemodialýzy sa neskúmalo.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK04

#### Mechanizmus účinku

SGLT2 je hlavným transportérom zodpovedným za spätné vstrebávanie glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. Ertugliflozín je účinný, selektívny a reverzibilný inhibítor SGLT2. Inhibíciou SGLT2 ertugliflozín znižuje spätné vstrebávanie prefiltrovanej glukózy v obličkách a znižuje prahovú hranicu glukózy v obličkách, čím zvyšuje vylučovanie glukózy močom.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Vylučovanie glukózy močom a objem moču*

U zdravých osôb a u pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa po podaní jednorazovej dávky a viacnásobnej dávky ertugliflozínu pozorovali zvýšenia množstva glukózy vylúčenej do moču závislé od dávky. Modelovanie odpovede na dávku naznačuje, že ertugliflozín 5 mg a 15 mg vedie k takmer maximálnemu vylučovaniu glukózy močom (urinary glucose excretion, UGE) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, čo predstavuje maximálnu inhibíciu 87 % pri ertugliflozine 5 mg a 96 % pri ertugliflozine 15 mg.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť ertugliflozínu sa skúmali v 7 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo alebo aktívnym komparátorom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 zahŕňajúcich 4 863 pacientov s diabetom 2. typu vrátane štúdie so 468 pacientmi so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Rasové rozdelenie pacientov bolo 76,8 % belochov, 13,3 % aziatov, 5,0 % černochoch a 4,8 % ostatných. Hispánski a latinskoamerickí pacienti tvorili 24,2 % populácie. Priemerný vek pacientov bol 57,8 rokov (rozmedzie 21 rokov až 87 rokov), s 25,8 % pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov a 4,5 % vo veku  $\geq 75$  rokov.

Ertugliflozín sa skúmal vo forme monoterapie a v kombinácii s metformínom a/alebo inhibítorom dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Ertugliflozín sa tiež skúmal v kombinácii so súčasnými liečbami diabetu zahŕňajúcimi inzulín a sulfonylureu u pacientov s diabetom 2. typu so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

#### *Monoterapia*

Celkovo 461 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných diétou a cvičením sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu v monoterapii. Títo pacienti, ktorí nedostávali žiadnu základnú antihyperglykemickú liečbu, boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placebo jedenkrát denne (pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2: Výsledky v 26. týždni z placebo kontrolovanej štúdie Steglatra v monoterapii\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
Východisková hodnota (priemerná)	8,2	8,4	8,1
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-0,8	-1,0	0,2
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-1,0 <sup>‡</sup> (-1,2; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,4; -0,9)	
<b>Pacienti [N (%)] s HbA1c &lt; 7 %</b>	44 (28,2) <sup>§</sup>	54 (35,8) <sup>§</sup>	20 (13,1)
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Východisková hodnota (priemerná)	94,0	90,6	94,2
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-3,2	-3,6	-1,4
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-1,8 <sup>‡</sup> (-2,6; -0,9)	-2,2 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,3)	

\* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

† Priemery najmenších štvorcov upravené na liečbu, čas, predchádzajúci antihyperglykemický liek, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

‡ p < 0,001 v porovnaní s placebom.

§ p < 0,001 v porovnaní s placebom (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

#### *Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom*

Celkovo 621 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom v monoterapii ( $\geq 1$  500 mg/deň) sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu v kombinácii s metformínom. Pacienti boli randomizovaní do skupín s ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg alebo placebo podávaným jedenkrát denne ako doplnok k prebiehajúcej základnej liečbe metformínom (pozri tabuľku 3).

**Tabuľka 3: Výsledky v 26. týždni z placebo kontrolovanej štúdie Steglatra používaného v kombinácii s metformínom\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Východisková hodnota (priemerná)	8,1	8,1	8,2
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,0
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)	
<b>Pacienti [N (%)] s HbA1c &lt; 7 %</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Východisková hodnota (priemerná)	84,9	85,3	84,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-3,0	-2,9	-1,3
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2; -1,0)	

\* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

† Priemery najmenších štvorcov upravené na liečbu, čas, predchádzajúci antihyperglykemický liek (monoterapia metformínom alebo metformín + iný AHA), východiskovú hodnotu eGFR (prebiehajúcu), randomizačnú skupinu podľa menopauzálného stavu (muži, ženy pred menopauzou, ženy v perimenopauze alebo < 3 roky po menopauze, ženy, ktoré sú  $\geq 3$  roky po menopauze) a interakciu času podľa liečby.

‡ p  $\leq$  0,001 v porovnaní s placebom.

§ p < 0,001 v porovnaní s placebom (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

*Aktívne kontrolovaná štúdia ertugliflozínu verzus glimepirid ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom*

Celkovo 1 326 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných monoterapiou metformínom sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 52-týždňovej aktívnym komparátorom kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu v kombinácii s metformínom. Títo pacienti, ktorí dostávali metformín v monoterapii ( $\geq 1\,500$  mg/deň), boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo glimepiridu jedenkrát denne ako doplnok k prebiehajúcej základnej liečbe metformínom. Glimepirid sa začal podávať v dávke 1 mg/deň a dávka sa vytitrovala až na maximálnu dávku 6 alebo 8 mg/deň (v závislosti od maximálnej schválenej dávky v každej krajine) alebo na maximálnu znášanú dávku alebo sa dávka titrovala smerom nadol na predchádzanie alebo zvládnutie hypoglykémie. Priemerná denná dávka glimepiridu bola 3,0 mg (pozri tabuľku 4.)

**Tabuľka 4: Výsledky v 52. týždni z aktívne kontrolovanej štúdie porovnávajúcej Steglatro s glimepiridom ako prídavnej liečby u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepirid
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Východisková hodnota (priemerná)	7,8	7,8	7,8
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Rozdiel od glimepiridu (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0; 0,2)	
<b>Pacienti [N (%)] s HbA1c &lt; 7 %</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Východisková hodnota (priemerná)	87,9	85,6	86,8
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-3,0	-3,4	0,9
Rozdiel od glimepiridu (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8; -3,8)	

\* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

† Priemery najmenších štvorcov upravené na liečbu, čas, predchádzajúci antihyperglykemický liek (monoterapia alebo duálna liečba), východiskovú hodnotu eGFR (prebiehajúcu) a interakciu času podľa liečby. Čas sa považoval za kategorizačný parameter.

‡ Neinferiorita sa vyhlasuje v prípade, ak je horná hranica dvojstranného 95% intervalu spoľahlivosti (IS) pre priemerný rozdiel menej ako 0,3 %.

§  $p < 0,001$  v porovnaní s glimepiridom.

*Faktoriálna štúdia ertugliflozínu a sitagliptínu ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom*

Celkovo 1 233 pacientov s diabetom 2. typu sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, aktívne kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu 5 mg alebo 15 mg v kombinácii so sitagliptínom 100 mg v porovnaní s jednotlivými liečivami. Pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaní metformínom v monoterapii ( $\geq 1\,500$  mg/deň) boli randomizovaní do jednej z piatich skupín aktívnej liečby: ertugliflozín 5 mg alebo 15 mg, sitagliptín 100 mg alebo sitagliptín 100 mg v kombinácii s 5 mg alebo 15 mg ertugliflozínu s podávaním jedenkrát denne ako doplnok k prebiehajúcej základnej liečbe metformínom (pozri tabuľku 5).

**Tabuľka 5: Výsledky v 26. týždni z faktoriálnej štúdie Steglatra a sitagliptínu ako prídavnej kombinovanej liečby s metformínom v porovnaní so samostatne podávanými jednotlivými liečivami\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Sitagliptín 100 mg</b>	<b>Steglatro 5 mg + sitagliptín 100 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg + sitagliptín 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Východisková hodnota (priemerná)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Rozdiel od sitagliptínu				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
Steglatro 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	
Steglatro 15 mg					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
(priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)					
<b>Pacienti [N (%)] s HbA1c &lt; 7 %</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Východisková hodnota (priemerná)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Rozdiel od sitagliptínu				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,6)
(priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)					

\* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

† Priemery najmenších štvorcov upravené na liečbu, čas, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

‡ p < 0,001 v porovnaní s kontrolnou skupinou.

§ p < 0,001 v porovnaní s príslušnou dávkou ertugliflozínu alebo sitagliptínu (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

#### *Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom a sitagliptínom*

Celkovo 463 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom ( $\geq 1\ 500$  mg/deň) a sitagliptínom 100 mg jedenkrát denne sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu. Pacienti boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placebo jedenkrát denne ako doplnok k pokračujúcej základnej liečbe metformínom a sitagliptínom (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6: Výsledky v 26. týždni zo štúdie Steglatra ako prídavnej liečby v kombinácii s metformínom a sitagliptínom\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Východisková hodnota (priemerná)	8,1	8,0	8,0
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,6)	
<b>Pacienti [N (%)] s HbA1c &lt; 7 %</b>	50 (32,1) <sup>‡</sup>	61 (39,9) <sup>‡</sup>	26 (17,0)
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Východisková hodnota (priemerná)	87,6	86,6	86,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,1)	

\* N zahŕňa všetkých randomizovaných liečených pacientov, ktorí mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

<sup>†</sup> Priemery najmenších štvorcov upravené na liečbu, čas, predchádzajúci antihyperglykemický liek.

<sup>‡</sup> p < 0,001 v porovnaní s placebom.

#### *Kombinovaná liečba ertugliflozínom a sitagliptínom*

Celkovo 291 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných diétou a cvičením sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej, 26-týždňovej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu v kombinácii so sitagliptínom. Títo pacienti, ktorí nedostávali žiadnu základnú antihyperglykemickú liečbu, boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg alebo ertugliflozínu 15 mg v kombinácii so sitagliptínom (100 mg) alebo placeba jedenkrát denne (pozri tabuľku 7).

**Tabuľka 7: Výsledky v 26. týždni zo štúdie kombinovanej liečby ertugliflozínu a sitagliptínu\***

	Ertugliflozín 5 mg + sitagliptín	Ertugliflozín 15 mg + sitagliptín	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Východisková hodnota (priemerná)	8,9	9,0	9,0
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6; -0,9)	
<b>Pacienti [N (%)] s HbA1c &lt; 7 %</b>	35 (35,7) <sup>§</sup>	30 (31,3) <sup>§</sup>	8 (8,3)
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Východisková hodnota (priemerná)	90,8	91,3	95,0
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Rozdiel od placeba (priemer LS <sup>†</sup> , 95% IS)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1; -1,1)	

\* N zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku a mali aspoň jedno stanovenie výsledného parametra.

<sup>†</sup> Priemery najmenších štvorcov upravené na základe longitudinálneho modelu zahŕňajúceho podmienky pre liečbu, čas a interakciu času podľa liečby.

<sup>‡</sup> p < 0,001 v porovnaní s placebom.

<sup>§</sup> p < 0,001 v porovnaní s placebom (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

#### *Stredne závažná porucha funkcie obličiek*

Účinnosť ertugliflozínu sa tiež hodnotila osobitne v špecializovanej štúdiu diabetických pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (468 pacientov s hodnotou eGFR  $\geq$  30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Zmeny priemeru LS (95% IS) oproti východiskovej hodnote boli pre HbA1c -0,26 (-0,42; -0,11) v skupine s placebom, -0,29 (-0,44; -0,14) v skupine s ertugliflozínom 5 mg a -0,41 (-0,56; -0,27) v skupine s ertugliflozínom 15 mg. Zníženia HbA1c v skupinách s ertugliflozínom sa významne nelíšili od placeba. Vopred špecifikovaná analýza glykemickej účinnosti bola zmarená použitím zakázaného súbežného antihyperglykemického lieku. V následnej analýze s vylúčením osôb, ktoré používali zakázané lieky, sa ertugliflozín 5 mg a 15 mg spájali so zníženiami HbA1c upravenými s ohľadom na placebo -0,14 (-0,36, 0,08) a -0,33 (-0,55, -0,11).

#### *Plazmatická hladina glukózy nalačno*

V troch placebom kontrolovaných štúdiách viedol ertugliflozín k štatisticky významným zníženiam plazmatických hladín glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG). Zníženia FPG upravené s ohľadom na placebo boli 1,92 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 2,44 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg vo forme monoterapie, 1,48 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 2,12 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg ako prídavnej liečby k metformínu a 1,40 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 1,74 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg ako prídavnej liečby k metformínu a sitagliptínu.

Kombinácia ertugliflozínu a sitagliptínu viedla k významne väčším zníženiam FPG v porovnaní so samotným sitagliptínom alebo ertugliflozínom alebo v porovnaní s placebom. Kombinácia ertugliflozínu 5 mg alebo 15 mg a sitagliptínu viedla k prírastkovým zníženiam FPG 0,46 až 0,65 mmol/l v porovnaní so samotným ertugliflozínom alebo 1,02 až 1,28 mmol/l v porovnaní so samotným sitagliptínom. Zníženia pri ertugliflozíne 5 mg alebo 15 mg upravené s ohľadom na placebo v kombinácii so sitagliptínom boli 2,16 mmol/l a 2,56 mmol/l.

#### *Účinnosť u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq 8$ %*

V štúdií monoterapie vykonanej popri diéte a cvičení u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c od 7-10,5 %, mala podskupina pacientov v štúdií s východiskovou hodnotou HbA1c  $\geq 8$  % zníženie HbA1c upravené s ohľadom na placebo 1,11 % pri ertugliflozíne 5 mg a 1,52 % pri ertugliflozíne 15 mg.

V štúdií ertugliflozínu pridaného k metformínu u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c od 7,0-10,5 %, boli zníženia HbA1c pre podskupinu pacientov v štúdií s východiskovou hodnotou HbA1c  $\geq 9$  % upravené s ohľadom na placebo 1,31 % pre ertugliflozín 5 mg a 1,43 % pre ertugliflozín 15 mg.

V štúdií pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom s východiskovou hodnotou HbA1c od 7,5-11,0 %, v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c  $\geq 10$  % viedla kombinácia ertugliflozínu 5 mg so sitagliptínom k zníženiu HbA1c o 2,35 % a kombinácia ertugliflozínu 15 mg so sitagliptínom k zníženiu HbA1c o 2,66 % v porovnaní so znížením o 2,10 % v skupine so samotným ertugliflozínom 5 mg, 1,30 % v skupine so samotným ertugliflozínom 15 mg a 1,82 % v skupine so samotným sitagliptínom.

#### *Hladina glukózy po jedle*

V štúdií monoterapie viedol ertugliflozín 5 mg a 15 mg k štatisticky významným zníženiam PPG po 2 hodinách upraveným s ohľadom na placebo v hodnote 3,83 mmol/l a 3,74 mmol/l.

#### *Tlak krvi*

V troch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách znížil ertugliflozín systolický tlak krvi (systolic blood pressure, SBP). Štatisticky významné zníženia SBP upravené s ohľadom na placebo sa pri ertugliflozíne 5 mg pohybovali v rozmedzí 2,9 mmHg až 3,7 mmHg a pri ertugliflozíne 15 mg v rozmedzí 1,7 mmHg až 4,5 mmHg.

V 52-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdií oproti glimepiridu boli zníženia SBP oproti východiskovej hodnote 2,2 mmHg pri ertugliflozíne 5 mg a 3,8 mmHg pri ertugliflozíne 15 mg, zatiaľ čo u osôb liečených glimepiridom došlo k zvýšeniu SBP oproti východiskovej hodnote o 1,0 mmHg.



### Analýza podskupín

U pacientov s diabetom 2. typu liečených ertugliflozínom sa pozorovali klinicky významné zníženia HbA1c v podskupinách definovaných na základe veku, pohlavia, rasy, etnickej príslušnosti, geografickej oblasti, východiskového BMI, východiskovej hodnoty HbA1c a dĺžky trvania diabetes mellitus 2. typu.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ertugliflozínom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecný úvod

U zdravých osôb a pacientov s diabetom 2. typu je farmakokinetika ertugliflozínu podobná. Priemerná plazmatická AUC v rovnovážnom stave bola 398 ng-hod/ml a  $C_{max}$  v rovnovážnom stave 81 ng/ml pri liečbe ertugliflozínom 5 mg jedenkrát denne a 1,193 ng-hod/ml a 268 ng/ml pri liečbe ertugliflozínom 15 mg jedenkrát denne. Rovnovážny stav sa dosiahol po 4 až 6 dňoch podávania ertugliflozínu jedenkrát denne. Ertugliflozín nevykazoval časovo závislú farmakokinetiku a pri viacnásobnom dávkovaní sa hromadil v plazme až do 10–40 %.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky ertugliflozínu 5 mg a 15 mg, sa maximálna plazmatická koncentrácia (medián  $T_{max}$ ) ertugliflozínu objavila 1 hodinu po podaní dávky nalačno. Plazmatická  $C_{max}$  a AUC ertugliflozínu sa zvyšuje dávkovo úmerným spôsobom po jednorazových dávkach od 0,5 mg do 300 mg a po viacnásobných dávkach od 1 mg do 100 mg. Absolútna perorálna biologická dostupnosť ertugliflozínu po podaní 15 mg dávky je približne 100 %.

Podanie ertugliflozínu s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií znižuje  $C_{max}$  ertugliflozínu o 29 % a predlžuje  $T_{max}$  o 1 hodinu, ale nespôsobuje zmenu AUC v porovnaní so stavom nalačno. Pozorovaný vplyv jedla na farmakokinetiku ertugliflozínu sa nepovažuje za klinicky významný a ertugliflozín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. V klinických skúšaniach fázy 3 sa ertugliflozín podával bez ohľadu na jedlo.

Ertugliflozín je substrátom transportérov P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem ertugliflozínu v rovnovážnom stave je po intravenózne dávke 86 l. Väzba ertugliflozínu na plazmatické bielkoviny je 93,6 % a nie je závislá od plazmatických koncentrácií ertugliflozínu. Väzba na plazmatické bielkoviny nie je významne zmenená u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Pomer koncentrácie ertugliflozínu v krvi a plazme je 0,66.

Ertugliflozín nie je substrátom transportérov organických aniónov (OAT1, OAT3), organických kationov (OCT1, OCT2) ani transportných polypeptidov pre organické anióny (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

### Biotransformácia

Metabolizmus je primárnym mechanizmom odbúravania ertugliflozínu. Hlavnou metabolickou cestou pre ertugliflozín je O-glukuronidácia sprostredkovaná UGT1A9 a UGT2B7 na dva glukuronidy, ktoré sú pri klinicky významných koncentráciách farmakologicky neúčinné. Metabolizmus ertugliflozínu sprostredkovaný CYP (oxidatívny) je minimálny (12 %).

### Eliminácia

Priemerný systémový plazmatický klírens po intravenózne dávke 100 µg bol 11 l/hod. Priemerný polčas eliminácie u pacientov s diabetom 2. typu s normálnou funkciou obličiek bol odhadnutý na 17 hodín na základe analýzy populačnej farmakokinetiky. Po podaní perorálneho roztoku

[<sup>14</sup>C]-ertugliflozín u zdravých osôb sa približne 41 % rádioaktivity súvisiacej s liekom vylúčilo stolicou a 50 % močom. Len 1,5 % podanej dávky bolo vylúčených vo forme nezmeneného ertugliflozínu močom a 34 % vo forme nezmeneného ertugliflozínu stolicou, čo je pravdepodobne v dôsledku vylučovania glukuronidových metabolitov žľou a následnej hydrolýzy na materskú zlúčeninu.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

V klinickej farmakologickej štúdií fázy 1 u pacientov s diabetom 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (na základe stanovenia eGFR) boli po podaní jednorazovej dávky ertugliflozínu 15 mg priemerné zvýšenia AUC ertugliflozínu  $\leq 1,7$ -násobné v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Tieto zvýšenia AUC ertugliflozínu sa nepovažujú za klinicky významné. Medzi rôznymi skupinami funkcie obličiek neboli žiadne klinicky významné rozdiely v hodnotách  $C_{max}$  ertugliflozínu. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom klesalo so zvyšujúcou sa závažnosťou poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Väzba ertugliflozínu na plazmatické bielkoviny nebola ovplyvnená u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

Stredne závažná porucha funkcie pečene (na základe klasifikácie podľa Childa-Pugha) nevedla k zvýšeniu expozície ertugliflozínu. AUC ertugliflozínu sa znížila približne o 13 % a  $C_{max}$  sa znížila približne o 21 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Tento pokles v expozícii ertugliflozínu sa nepovažuje za klinicky významný. Neexistuje žiadna klinická skúsenosť u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C (závažná) podľa Childa-Pugha. Väzba ertugliflozínu na plazmatické bielkoviny nebola ovplyvnená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

#### *Pediatrická populácia*

U pediatrických pacientov sa nevykonali žiadne štúdie s ertugliflozínom.

#### *Vplyvy veku, telesnej hmotnosti, pohlavia a rasy*

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky nemá vek, telesná hmotnosť, pohlavie ani rasa klinicky významný účinok na farmakokinetiku ertugliflozínu.

### Liekové interakcie

#### *Hodnotenie ertugliflozínu in vitro*

V štúdiách *in vitro* ertugliflozín a glukuronidy ertugliflozínu neinhibovali ani neinaktivovali CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 alebo 3A4 a neindukovali CYP 1A2, 2B6 alebo 3A4. Ertugliflozín a glukuronidy ertugliflozínu neinhibovali aktivitu UGT 1A6, 1A9 ani 2B7 *in vitro*. Ertugliflozín bol vo vyšších koncentráciách, ktoré neboli klinicky významné, slabým inhibítorom UGT 1A1 a 1A4 *in vitro*. Glukuronidy ertugliflozínu nemali na tieto izoformy žiadny účinok. Vo všeobecnosti je nepravdepodobné, že ertugliflozín ovplyvní farmakokinetiku súbežne podávaných liečiv eliminovaných týmito enzýmami.

Ertugliflozín ani glukuronidy ertugliflozínu významne neinhibujú transportéry P-gp, OCT2, OAT1 alebo OAT3 ani transportné polypeptidy OATP1B1 a OATP1B3 pri klinicky významných koncentráciách *in vitro*. Vo všeobecnosti je nepravdepodobné, že ertugliflozín ovplyvní farmakokinetiku súbežne podávaných liečiv, ktoré sú substrátmi týchto transportérov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

### Všeobecná toxicita

Štúdie toxicity po opakovanom perorálnom podávaní sa vykonali u myší až do 13 týždňov, u potkanov až do 26 týždňov a u psov až do 39 týždňov. Prejavy toxicity, ktoré sa považovali za nežiaduce boli vo všeobecnosti pozorované pri expozíciách vyšších alebo rovných 77-násobku neviazanej expozície (AUC) u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (maximum recommended human dose, MRHD) 15 mg/deň. Väčšina toxicity bola konzistentná s farmakológiou súvisiacou s vylučovaním glukózy močom a zahŕňala zníženie telesnej hmotnosti a telesného tuku, zvýšenie konzumácie jedla, hnačku, dehydratáciu, zníženie hladiny glukózy v sére a zvýšenie hladín ostatných parametrov v sére odzrkadľujúcich zvýšený metabolizmus bielkovín, glukoneogézu a nerovnováhu elektrolytov a zmeny moču ako je napr. polyúria, glukozúria a kalciiúria. Mikroskopické zmeny súvisiace s glukozúriou a/alebo kalciiúriou pozorované len u hlodavcov zahŕňali dilatáciu renálnych tubulov, hypertrofiu zona glomerulosa v nadobličkách (potkany) a zvýšenie trabekulárnej kosti (potkany). U psov sa okrem vracania neobjavili žiadne nálezy nežiaducej toxicity pri 379-násobku neviazanej expozície (AUC) u ľudí pri MRHD 15 mg/deň.

### Karcinogenéza

V 2-ročnej štúdií karcinogenity u myší sa ertugliflozín podával perorálnou sondou do žalúdka v dávkach 5, 15 a 40 mg/kg/deň. Neobjavili sa žiadne neoplastické nálezy súvisiace s ertugliflozínom pri dávkach až do 40 mg/kg/deň (približne 41-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň na základe AUC). V 2-ročnej štúdií karcinogenity u potkanov sa ertugliflozín podával perorálnou sondou do žalúdka v dávkach 1,5, 5 a 15 mg/kg/deň. Neoplastické nálezy súvisiace s ertugliflozínom zahŕňali zvýšený výskyt benígneho adrenálneho medulárneho feochromocytómu u samcov potkanov pri 15 mg/kg/deň. Tento nález sa pripisoval malabsorpcii uhľohydrátov vedúcej k zmenenej homeostáze vápnika a nepovažoval sa za významný pre riziko u ľudí. Hladina bez pozorovaného účinku (no-observed-effect level, NOEL) pre neopláziu bola 5 mg/kg/deň (približne 16-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň).

### Mutagenéza

Ertugliflozín nebol mutagénny ani klastogénny s metabolickou aktiváciou alebo bez nej v teste mikrobiálnej reverznej mutácie, cytogenetických testoch *in vitro* (ľudské lymfocyty) a testoch mikrojadier *in vivo* u potkanov.

### Reprodukčná toxikológia

V štúdiách fertility a embryonálneho vývinu u potkanov sa samcom a samiciam potkanov podával ertugliflozín v dávke 5, 25 a 250 mg/kg/deň. Neobjavili sa žiadne účinky na fertilitu pri dávke 250 mg/kg/deň (približne 386-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň na základe porovnání AUC). Ertugliflozín nemal nežiaduci vplyv na výsledky vývinu u potkanov pri expozíciách u matiek zodpovedajúcich 239-násobku expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 15 mg/deň a u králikov pri expozíciách u matiek zodpovedajúcich 1 069-násobku expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 15 mg/deň, na základe AUC. Pri dávke toxickej pre matky u potkanov (250 mg/kg/deň) sa pozorovala nižšia životaschopnosť plodu a vyšší výskyt viscerálnej malformácie pri expozícii u matky, ktorá bola 510-násobkom maximálnej klinickej dávky 15 mg/deň.

V štúdií pre- a postnatálneho vývinu sa pozoroval znížený postnatálny rast a vývin u potkanov, ktorým bol ertugliflozín podávaný od 6. dňa gravidity po 21. deň laktácie v dávke  $\geq 100$  mg/kg/deň (odhadovaný 239-násobok expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 15 mg/deň na základe AUC). Pohlavné dozrievanie bolo oneskorené u obidvoch pohlaví pri dávke 250 mg/kg/deň (odhadovaný 620-násobok MRHD pri dávke 15 mg/deň na základe AUC).

Ak sa ertugliflozín podával mláďatám potkana od 21. postnatálneho dňa (postnatal day, PND) do 90. PND, počas obdobia renálneho vývinu zodpovedajúceho neskorému druhému a tretiemu trimestru ľudskej gravidity, pozorovalo sa zvýšenie hmotnosti obličiek, dilatácia renálnej panvičky a tubulov a mineralizácia renálnych tubulov pri expozícii 13-násobku maximálnej klinickej dávky 15 mg/deň na základe AUC. Účinky na kosť (kratšia dĺžka stehennej kosti, nárast trabekulárnej kosti v stehennej kosti) ako aj účinky oneskoreného dospievania sa pozorovali pri expozícii 817-násobku MRHD 15 mg/deň na základe AUC. Účinky na obličky a kosť sa úplne nezvrátili po 1-mesačnom období zotavenia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)  
monohydrát laktózy  
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)  
stearan horečnatý (E470b)

#### Filmový obal

hypromelóza 2910/6 (E464)  
monohydrát laktózy  
makrogol 3350 (E1521)  
triacetín (E1518)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/PVC/PA/Al blistre.

Balenia po 14, 28, 30, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch.

Balenia po 30 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### Steglatro 5 mg filmom obalené 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 filmom obalené 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBDMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky. Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA PRE STEGLATRO 5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglatro 5 mg filmom obalené tablety  
ertugliflozín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutamovej kyseliny ertugliflozínu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
30 x 1 filmom obalená tableta  
84 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/18/1267/001 (14 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/002 (28 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/003 (30 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/004 (30 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/18/1267/005 (84 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/006 (90 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/013 (98 filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Steglatro 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER PRE STEGLATRO 5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglatro 5 mg tablety  
ertugliflozín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MSD

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA PRE STEGLATRO 15 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglatro 15 mg filmom obalené tablety  
ertugliflozín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutámovej kyseliny ertugliflozínu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. **Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
30 x 1 filmom obalená tableta  
84 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/18/1267/007 (14 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/008 (28 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/009 (30 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/010 (30 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/18/1267/011 (84 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/012 (90 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1267/014 (98 filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Steglatro 15 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER PRE STEGLATRO 15 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglatro 15 mg tablety  
ertugliflozín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MSD

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Steglatro 5 mg filmom obalené tablety Steglatro 15 mg filmom obalené tablety ertugliflozín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Steglatro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Steglatro
3. Ako užívať Steglatro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Steglatro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Steglatro a na čo sa používa**

##### **Čo je Steglatro**

Steglatro obsahuje liečivo ertugliflozín.

Steglatro patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2).

##### **Na čo sa Steglatro používa**

- Steglatro znižuje hladiny cukru v krvi u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších) s cukrovkou 2. typu.
- Steglatro sa môže používať samostatne alebo s niektorými inými liekmi, ktoré znižujú hladinu cukru v krvi.
- Počas užívania Steglatra je potrebné dodržiavať váš stravovací a cvičebný plán.

##### **Ako Steglatro účinkuje**

Ertugliflozín účinkuje tak, že blokuje bielkovinu SGLT2 vo vašich obličkách. To spôsobuje, že sa cukor v krvi vylúči vašim močom.

##### **Čo je cukrovka 2. typu**

Cukrovka 2. typu je ochorenie, pri ktorom vaše telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu, alebo inzulín, ktorý sa vo vašom tele vytvorí, neúčinkuje tak, ako by mal. Vo vašom tele sa môže tiež vytvárať príliš veľa cukru. Keď sa tak stane, cukor (glukóza) sa hromadí v krvi. To môže viesť k závažným zdravotným problémom ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a slabé prekrvenie.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Steglatro

### Neužívajte Steglatro

- ak ste alergický na ertugliflozín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Steglatro a počas užívania Steglatra sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte problémy s obličkami,
- máte alebo ste mali kvasinkové infekcie pošvy alebo pohlavného údu,
- ste niekedy mali závažné ochorenie srdca alebo ste mali cievnu mozgovú príhodu,
- máte cukrovku 1. typu. Steglatro sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia,
- užívate iné lieky na cukrovku; existuje väčšia pravdepodobnosť, že sa u vás pri užívaní určitých liekov vyskytne nízka hladina cukru v krvi,
- u vás môže existovať riziko nedostatku tekutín (napríklad, ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču [diuretiká] alebo znižujú krvný tlak alebo ak máte viac ako 65 rokov). Opýtajte sa na možnosti ako predchádzať strate tekutín,
- sa u vás objaví rýchly úbytok telesnej hmotnosti, pocit nevoľnosti alebo vracanie, bolesť žalúdka, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajná spavosť alebo únava, sladkastý zápach dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu, okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ - problému, ktorý sa u vás môže objaviť pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketolátok“ vo vašom moči alebo krvi, pozorovaných vo výsledkoch vyšetrení. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy sa môže zvýšiť pri dlhodobom hladovaní, nadmernej konzumácii alkoholu, strate tekutín, náhlych zníženíach dávky inzulínu alebo vyššej potrebe inzulínu z dôvodu veľkého chirurgického zákroku alebo závažného ochorenia.
- ste podstúpili amputáciu dolnej končatiny.

Je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať akékoľvek iné rady týkajúce sa starostlivosti o chodidlá a primeranej hydratácie, ktoré vám poskytol váš zdravotnícky pracovník. Ihneď oznámte vášmu lekárovi ak si všimnete akékoľvek rany alebo zmenu farby, alebo ak sa u vás vyskytne citlivosť alebo bolesť chodidiel. Niektoré štúdie poukazujú na to, že užívanie ertugliflozínu mohlo prispieť k zvýšeniu počtu prípadov amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu).

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Keď sa tento liek užíva v kombinácii s inzulínom alebo liekmi, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy (pankreasu), môže sa vyskytnúť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia). Váš lekár môže znížiť dávku vášho inzulínu alebo iného lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### Hladina glukózy v moči

Počas užívania tohto lieku bude výsledok vyšetrenia cukru (glukózy) vo vašom moči z dôvodu spôsobu účinku tohto lieku pozitívny.

### Deti a dospelávajúci

Deti a dospelávajúci mladší ako 18 rokov nesmú užívať tento liek. Nie je známe, či je tento liek bezpečný a účinný, ak sa používa u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Steglatro**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojmu lekárovi povedzte najmä:

- ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká),
- ak užívate iné lieky, ktoré znižujú cukor vo vašej krvi ako je inzulín alebo lieky, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy.

Ak sa vás týka ktorokoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či môže Steglatro uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Ak ste tehotná, porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kontroly vašej hladiny cukru v krvi počas tehotenstva. Ak ste tehotná, Steglatro neužívajte.

Nie je známe, či Steglatro prechádza do materského mlieka. Porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe ako kŕmiť vaše dieťa, ak užívate Steglatro. Ak dojčíte, Steglatro neužívajte.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Užívanie tohto lieku v kombinácii s inzulínom alebo liekmi, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy, môže spôsobiť príliš veľký pokles hladín cukru v krvi (hypoglykémia), ktorý môže vyvolať príznaky ako sú tras, potenie a zmena videnia a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas užívania Steglatra pocítujete závrat, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

### **Steglatro obsahuje laktózu**

Steglatro obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Steglatro**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Akú dávku užívať**

- Úvodná dávka Steglatra je jedna 5 mg tableta každý deň. Väš lekár rozhodne, či vašu dávku zvýši na 15 mg.
- Väš lekár vám predpíše správnu dávku lieku. Svoju dávku nemeňte pokiaľ vám tak nepovedal väš lekár.

### **Užívanie tohto lieku**

- Tabletú prehltnite; ak máte ťažkosti s prehĺtaním je možné tabletú prelomiť alebo podrviť.
- Užívajte jednu tabletú každé ráno. Snažte sa užiť ju v rovnaký čas; to vám pomôže zapamätať si, že ju máte užiť.
- Väšu tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Počas užívania Steglatra je potrebné, aby ste dodržiavali svoj stravovací a cvičebný plán.

### **Ak užijete viac Steglatra, ako máte**

Ak užijete príliš veľa Steglatra, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

**Ak zabudnete užiť Steglatro**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je už však takmer čas na vašu ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte a vráťte sa k vášmu pravidelnému režimu.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v rovnaký deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Steglatro**

Neprestávajúce užívať tento liek bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom. Ak prestanete užívať tento liek, hladina vášho cukru v krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu:**

**Diabetická ketoacidóza (zriedkavé, môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť „Upozornenia a opatrenia“):

- zvýšené hladiny „ketolátok“ vo vašom moči alebo krvi,
- rýchly úbytok telesnej hmotnosti,
- nevoľnosť alebo vracanie,
- bolesť žalúdka,
- nadmerný smäd,
- rýchle a hlboké dýchanie,
- zmätenosť,
- nezvyčajná spavosť alebo únava,
- sladkastý zápach vášho dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu.

Toto sa môže objaviť bez ohľadu na hladinu cukru v krvi. Váš lekár sa môže rozhodnúť dočasne alebo natrvalo zastaviť vašu liečbu Steglatrom.

**Nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna (neznáme, častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

Závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom (príznaky pozri v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

**Ak spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky, kontaktujte svojho lekára ihneď, ako to bude možné:**

**Dehydratácia (strata príliš veľkého množstva vody z vášho tela; časté, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

Príznaky dehydratácie zahŕňajú:

- sucho v ústach,
- pocit závratu, malátnosti alebo slabosti, najmä pri postavení sa,
- mdlobu.

S väčšou pravdepodobnosťou sa môže u vás objaviť dehydratácia, ak:

- máte problémy s obličkami,
- užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká) alebo znižujú krvný tlak,
- máte vek 65 rokov alebo viac.

### **Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia; časté)**

Váš lekár vám povie ako máte zvládnuť nízke hladiny cukru v krvi a čo urobiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nižšie uvedených príznakov alebo prejavov. Lekár môže znížiť dávku vášho inzulínu alebo iného lieku na cukrovku.

Prejavy a príznaky nízkej hladiny cukru v krvi môžu zahŕňať:

- bolesť hlavy,
- ospalosť,
- podráždenosť,
- hlad,
- závrat,
- zmätenosť,
- potenie,
- pocit nervozity,
- slabosť,
- rýchly tlkot srdca.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, kontaktujte svojho lekára ihneď, ako to bude možné.

### **Ďalšie vedľajšie účinky pri užívaní Steglatra:**

#### **Veľmi časté**

- kvasinkové infekcie pošvy (mykóza).

#### **Časté**

- kvasinkové infekcie pohlavného údu,
- zmeny v močení vrátane naliehavej potreby močiť častejšie, močenie väčšieho objemu alebo v noci,
- smäd,
- svrbenie pošvy,
- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny množstva močoviny vo vašej krvi,
- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny množstva celkového a zlého cholesterolu (nazývaný LDL – typ tuku vo vašej krvi),
- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny množstva červených krviniek vo vašej krvi (nazývané hemoglobín).

#### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny týkajúce sa funkcie obličiek (ako napr. „kreatinín“),
- bolesť pri močení.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Steglatro**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak je balenie poškodené alebo vykazuje známky otvorenia balenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Steglatro obsahuje

- Liečivo je ertugliflozín.
  - Každá filmom obalená tableta Steglatro 5 mg obsahuje 5 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutámovej kyseliny ertugliflozínu).
  - Každá filmom obalená tableta Steglatro 15 mg obsahuje 15 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutámovej kyseliny ertugliflozínu).
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460), monohydrát laktózy (pozri časť 2), sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), stearan horečnatý (E470b).
  - Filmový obal tablety: hypromelóza 2910/6 (E464), monohydrát laktózy (pozri časť 2), makrogol 3350 (E1521), triacetín (E1518), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Steglatro a obsah balenia

- Steglatro 5 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružové tablety, s rozmermi 6,4 x 6,6 mm, trojuholníkového tvaru s označením „701“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.
- Steglatro 15 mg filmom obalené tablety (tablety) sú červené tablety s rozmermi 9,0 x 9,4 mm, trojuholníkového tvaru s označením „702“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Liek Steglatro je dostupný v Al/PVC/PA/Al blistroch. Veľkosti balenia sú 14, 28, 30, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch a balenie 30 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

#### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Тηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Тел: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Тел: + 351 21 4465700  
clie@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.