

**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

Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety  
Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a sitagliptinum 100 mg (jako sitagliptini phosphas monohydricus).

### Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 15 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum) a sitagliptinum 100 mg (jako sitagliptini phosphas monohydricus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety

Béžové, 12,0 x 7,4 mm, potahované tablety mandlového tvaru s vyraženým „554“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

### Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety

Hnědé, 12,0 x 7,4 mm, potahované tablety mandlového tvaru s vyraženým „555“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Steglujan 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:

- pokud metformin a/nebo derivát sulfonylmočoviny (SU) a jedna ze složek přípravku Steglujan neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací ertugliflozinu a sitagliptinu v samostatných tabletách.

(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 je 5 mg ertugliflozinu / 100 mg sitagliptinu jednou denně. Pokud je potřebná další kontrola glykémie, lze u pacientů, kteří snášejí zahajovací dávku, dávku zvýšit na 15 mg ertugliflozinu/100 mg sitagliptinu jednou denně.

U pacientů léčených ertugliflozinem, kteří přecházejí na přípravek Steglujan, lze dávku ertugliflozinu zachovat.

Pokud se přípravek Steglujan 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 přípravku Steglujan 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 Steglujan ve stejný den.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

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

U pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl nižší než 60 ml/min se nasazení tohoto přípravku nedoporučuje (viz bod 4.4).

Přípravek Steglujan se má vysadit, pokud je eGFR setrvale nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl setrvale nižší než 45 ml/min.

Fixní kombinace ertugliflozinu a sitagliptinu se nemá používat u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, s onemocněním ledvin v terminálním stadiu (ESRD) nebo u pacientů na dialýze. Nepředpokládá se, že by u nich byl ertugliflozin účinný.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Steglujan. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyl přípravek Steglujan 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. U starších pacientů je pravděpodobnější, že budou mít snížené renální funkce. Jelikož se po nasazení ertugliflozinu mohou objevit abnormality renálních funkcí, přičemž je známo, že sitagliptin se podstatnou měrou vylučuje ledvinami, je nutná častější kontrola renální funkce u starších osob. Je nutno vzít v úvahu renální funkce a riziko deplece objemu (viz body 4.4 a 4.8). S přípravkem Steglujan u subjektů ve věku ≥75 let jsou jen omezené zkušenosti.

#### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

Přípravek Steglujan 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 Steglujan se nemá používat k léčbě pacientů s diabetes mellitus typu 1.

##### Akutní pankreatitida

Užívání inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti mají být poučeni o charakteristickém symptomu akutní pankreatitidy: přetrvávající, těžké bolesti břicha. Po vysazení sitagliptinu (s podpůrnou léčbou nebo bez ní) byl pozorován ústup pankreatitidy, nicméně byly hlášeny velmi vzácné případy nekrotizující nebo hemoragické pankreatitidy a/nebo úmrtí. V případě podezření na pankreatitidu se musí přípravek Steglujan a další potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysadit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, přípravek Steglujan nesmí být znovu nasazen. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno postupovat opatrně.

##### Hypotenze / deplece objemu

Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu. Proto se po zahájení léčby přípravkem Steglujan může objevit symptomatická hypotenze (viz bod 4.8), zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 Steglujan 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 přípravkem Steglujan doporučuje pečlivé sledování stavu objemu (např. tělesné vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do nápravy ztráty tekutin má být zváženo dočasné vysazení léčby přípravkem Steglujan.

##### 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 přípravkem Steglujan ihned vysadit.

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

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

Bezpečnost a účinnost přípravku Steglujan u pacientů s diabetes typu 1 nebyla stanovena, přípravek Steglujan 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 inhibítorem 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 inhibítora SGLT2. Protože vlastní mechanismus nebyl stanoven, rizikové faktory pro amputace, kromě obecných rizikových faktorů, nejsou známy.

Před zahájením léčby ertugliflozinem/sitagliptinem 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/sitagliptinem.

#### 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 Steglujan se nemá nasazovat u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl nižší než 60 ml/min. Přípravek Steglujan se má vysadit kvůli snížené účinnosti, pokud je eGFR setrvale nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl setrvale nižší než 45 ml/min.

Sledování renálních funkcí se doporučuje následovně:

- před nasazením přípravku Steglujan a pravidelně během léčby (viz bod 4.2).
- častěji u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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).

Hypoglykémie byla pozorována při podávání sitagliptinu v kombinaci s inzulínem nebo derivátem sulfonylmočoviny. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga, pokud se používají v kombinaci s přípravkem Steglujan (viz body 4.2 a 4.5).

#### Mykotické infekce genitálií

Ertugliflozin zvyšuje riziko mykotických infekcí genitálií. V klinických hodnoceních inhibítora 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.

#### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a exfoliativní kožní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu. K nástupu těchto reakcí došlo během prvních 3 měsíců po zahájení léčby sitagliptinem, přičemž některá hlášení se objevila po první dávce. V případě podezření na hypersenzitivní reakci se má přípravek Steglujan vysadit. Je nutno vyhodnotit další potenciální příčiny příhody a zahájit alternativní léčbu diabetes.

#### Bulózní pemfigoid

Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Steglujan se má vysadit.

#### 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 přípravek Steglujan 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 přípravku Steglujan žádné zkušenosti.

#### Laboratorní vyšetření moči

Vzhledem k mechanismu účinku ertugliflozinu budou u pacientů užívajících přípravek Steglujan 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie farmakokinetických lékových interakcí nebyly s přípravkem Steglujan provedeny; nicméně takové studie byly provedeny s ertugliflozinem a sitagliptinem, jednotlivými léčivými látkami přípravku Steglujan.

#### Ertugliflozin

##### Farmakodynamické interakce

##### *Diuretika*

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

### Inzulin a inzulínová sekretagoga

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

### Sitagliptin

#### Farmakokinetické interakce

#### Vliv jiných léčivých přípravků na sitagliptin

Sitagliptin se vylučuje převážně v nezměněné podobě močí a metabolismus představuje méně důležitou cestu. Studie *in vitro* ukázaly, že odpovědnost za omezený metabolismus sitagliptinu má primárně enzym CYP3A4 za přispění CYP2C8.

Metabolismus může hrát důležitější roli v eliminaci sitagliptinu v souboru pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD). Z tohoto důvodu je možné, že účinné inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klarithromycin) by mohly změnit farmakokinetiku sitagliptinu u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo ESRD.

Studie interakcí prováděné u pacientů s diabetes typu 2 nebo zdravých dobrovolníků naznačují, že metformin a cyklosporin neměly klinicky významný účinek na farmakokinetiku sitagliptinu.

#### Vliv sitagliptinu na jiné léčivé přípravky

V klinických studiích lékových interakcí neměl sitagliptin klinicky významný vliv na farmakokinetiku následujících léčivých přípravků: metformin, rosiglitazon, glyburid, simvastatin, warfarin a perorální kontraceptiva.

*Digoxin*: Sitagliptin měl na plazmatické koncentrace digoxinu malý vliv. Při podávání digoxinu v dávce 0,25 mg současně se 100 mg sitagliptinu denně po dobu 10 dní se hodnota AUC digoxinu v plazmě zvýšila v průměru o 11 % a hodnota  $C_{max}$  v plazmě v průměru o 18 %. Nedoporučuje se žádná úprava dávky digoxinu. Přesto mají být pacienti s rizikem toxicity digoxinu sledováni v případě, že se sitagliptin a digoxin podávají současně.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

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

##### Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti přípravku Steglujan nebo jeho jednotlivých složek v lidském mateřském mléce, vlivu na kojence ani o vlivu na tvorbu mléka. Nebyly provedeny žádné studie s kombinovanými složkami přípravku Steglujan u laktujících zvířat. Ertugliflozin a sitagliptin jsou přítomny v mléce laktujících potkanů. Ertugliflozin měl vliv na potomstvo laktujících potkanů.

U juvenilních potkanů léčených ertugliflozinem byly pozorovány farmakologicky zprostředkované účinky (viz bod 5.3). Jelikož ke zrání lidských ledvin dochází *in utero* a během prvních 2 let života, kdy může dojít k expozici prostřednictvím kojení, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Steglujan se nemá podávat během kojení.

##### Fertilita

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Steglujan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně při řízení a obsluze strojů je nutno vzít v úvahu, že u sitagliptinu byly hlášeny závrať a ospalost. Navíc pokud se přípravek Steglujan používá v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým 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

##### Ertugliflozin a sitagliptin

Bezpečnost současně podávaného ertugliflozinu a sitagliptinu byla hodnocena u 990 pacientů s diabetes mellitus typu 2 léčených 26 týdnů ve třech studiích; ve faktoriální studii ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg v kombinaci se sitagliptinem 100 mg jednou denně v porovnání s jednotlivými léčivými látkami, v placebem kontrolované studii ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg jako přídatné terapii k sitagliptinu 100 mg a metforminu jednou denně a v placebem kontrolované studii zahajovací terapie ertugliflozinem 5 mg nebo 15 mg jednou denně v kombinaci se sitagliptinem 100 mg jednou denně (viz bod 5.1). Incidence a typ nežádoucích účinků v těchto třech studiích byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u ertugliflozinu a jsou popsány dále v Tabulce 1. V těchto třech klinických hodnoceních, která zahrnovala sitagliptin nebyly v porovnání se třemi placebem kontrolovanými studiemi ertugliflozinu zjištěny žádné další nežádoucí účinky (viz dále).



## Ertugliflozin

### *Souhrn placebem kontrolovaných klinických hodnocení*

Primární hodnocení bezpečnosti bylo provedeno na souhrnu tří 26týdenních, placebem kontrolovaných klinických hodnocení. Ertugliflozin se v jednom hodnocení používal v monoterapii a ve dvou hodnoceních jako přídatná léčba (viz bod 5.1). Tyto údaje odrážejí expozici ertugliflozinu u 1 029 pacientů 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.

### Sitagliptin

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. V kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a inzulinem byla hlášena hypoglykemie (4,7 až 13,8 % u derivátů sulfonylmočoviny, 9,6 % u inzulinu) (viz 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
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Vulvovaginální mykotická infekce a jiné mykotické infekce ženských genitálií* <sup>†,1</sup>
Časté	Balanitis candida a další mykotické infekce mužských genitálií* <sup>†,1</sup>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Trombocytopenie <sup>2</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí* <sup>a,2</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Hypoglykémie* <sup>†,1,2</sup>
Vzácné	Diabetická ketoacidóza* <sup>†,1</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy <sup>2</sup>
Méně časté	Závrať <sup>2</sup>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Není známo	Intersticiální plicní nemoc <sup>a,2</sup>

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Četnost	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Méně časté Není známo Není známo Není známo	Zácpa <sup>2</sup> Zvracení <sup>a,2</sup> Akutní pankreatitida <sup>a,*,b,2</sup> Fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida <sup>*,a,2</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo	Pruritus <sup>a,2</sup> Angioedém <sup>a,*,2</sup> Vyrážka <sup>a,*,2</sup> Urtikarie <sup>a,*,2</sup> Kožní vaskulitida <sup>a,*,2</sup> Exfoliativní kožní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu <sup>a,*,2</sup> Bulózní pemfigoid <sup>a,*,2</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Není známo Není známo Není známo Není známo	Atralgie <sup>a,2</sup> Myalgie <sup>a,2</sup> Bolest zad <sup>a,2</sup> Artropatie <sup>a,2</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Deplece objemu <sup>*,†,1</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté Méně časté Není známo Není známo	Zvýšené močení <sup>†,1</sup> Dysurie <sup>1</sup> , zvýšení kreatininu v krvi / snížení rychlosti glomerulární filtrace <sup>†,1</sup> Porucha funkce ledvin <sup>a,2</sup> Akutní selhání ledvin <sup>a,2</sup>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Vulvovaginální svědění <sup>1</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Žízeň <sup>§,1</sup>
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Změna sérových lipidů <sup>¶,1</sup> , zvýšení hemoglobinu <sup>**1</sup> , zvýšení BUN <sup>¶¶,1</sup>

<sup>1</sup> Nežádoucí účinek ertugliflozinu.

<sup>2</sup> Nežádoucí účinek sitagliptinu.

\* 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 %).

<sup>a</sup> Nežádoucí účinky byly identifikovány po uvedení přípravku na trh.

<sup>b</sup> Viz *Studie kardiovaskulární bezpečnosti TECOS* níže.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Deplece objemu (ertugliflozin)

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 závrat', 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> byla v uvedených skupinách incidence 6,4 %, 3,7 % respektive 0 %.

### Hypoglykémie (ertugliflozin)

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 (ertugliflozin)

V celém klinickém programu byla ketoacidóza zjištěna u 3 z 3 409 (0,1 %) pacientů léčených ertugliflozinem a u 0 % pacientů léčených komparátorem (viz bod 4.4).

### Zvýšení kreatininu v krvi / snížení rychlosti glomerulární filtrace a příhody související s ledvinami (ertugliflozin)

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 (ertugliflozin)

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 neobřezaných mužů. U mužů došlo k vysazení v důsledku mykotických infekcí genitálií u 0,2 % pacientů léčených ertugliflozinem a u 0 % pacientů léčených placebem. Ve vzácných případech byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

#### Sitagliptin

Kromě nežádoucích účinků uvedených v tabulce výše souvisejících s léčivem, nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na kauzální souvislost s medikací a objevující se alespoň u 5 % pacientů léčených sitagliptinem nebo častěji zahrnovaly infekci horních cest dýchacích a nasofaryngitidu. Další nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na kauzální souvislost s medikací, které se objevovaly častěji u pacientů léčených sitagliptinem (nedosahující 5% hranici, ale objevující se s četností vyšší o >0,5 % u sitagliptinu než v kontrolní skupině) zahrnovaly osteoartritidu a bolesti končetin.

Některé nežádoucí účinky byly pozorovány častěji ve studiích kombinovaného použití sitagliptinu s jinými antidiabetickými léčivými přípravky, než ve studiích se sitagliptinem v monoterapii. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hypoglykémii (četnost velmi častá v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a metforminem), chřipku (časté v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez něj)), nevolnost a zvracení (časté v kombinaci s metforminem), nadýmání (časté v kombinaci s metforminem nebo pioglitazonem), zácpu (časté v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a metforminem), periferní edém (časté v kombinaci s pioglitazonem nebo v kombinaci s pioglitazonem a metforminem), somnolenci a průjem (méně časté v kombinaci s metforminem) a sucho v ústech (méně časté v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez něj)).

#### *TECOS (studie hodnotící výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě sitagliptinem)*

Kardiovaskulární bezpečnostní studie při léčbě sitagliptinem (TECOS) zahrnovala v populaci všech zařazených subjektů 7 332 pacientů léčených sitagliptinem v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční hodnota eGFR byla  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 7 339 pacientů léčených placebem. V obou skupinách byla léčba přidána k běžné léčbě se zaměřením na standardní hladiny HbA1c a na kardiovaskulární rizikové faktory. Celková incidence závažných nežádoucích účinků byla u pacientů se sitagliptinem podobná jako u pacientů s placebem.

V populaci všech zařazených pacientů byla mezi pacienty, kteří při zahájení studie používali inzulin a/nebo derivát sulfonylmočoviny, incidence závažné hypoglykémie 2,7 % u pacientů se sitagliptinem a 2,5 % u pacientů s placebem. Mezi pacienty, kteří při zahájení studie nepoužívali inzulin a/nebo derivát sulfonylmočoviny, byla incidence závažné hypoglykémie 1,0 % u pacientů se sitagliptinem a 0,7 % u pacientů s placebem. Incidence případů pankreatidy potvrzených posouzením byla 0,3 % u pacientů se sitagliptinem a 0,2 % u pacientů s placebem.

#### 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**

Při předávkování přípravkem Steglujan použijte obvyklá podpůrná opatření (např. z gastrointestinálního traktu odstraňte neabsorbovaný materiál, využijte klinické sledování včetně pořízení elektrokardiogramu a zahajte podpůrnou léčbu) určená pacientovým klinickým stavem.

#### Ertugliflozin

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. Odstraňování ertugliflozinu hemodialýzou nebylo studováno.

### Sitagliptin

V kontrolovaných klinických studiích se zdravými dobrovolníky byly podávány jednorázové dávky až 800 mg sitagliptinu. Minimální zvýšení QTc, nepovažované za klinicky významné, bylo pozorováno v jedné studii se sitagliptinem v dávce 800 mg. S dávkami nad 800 mg nejsou z klinických studií žádné zkušenosti. Ve studiích fáze I s opakovanými dávkami nebyly u sitagliptinu v dávkách do 600 mg za den podávaných po dobu až 10 dní a v dávkách až 400 mg za den podávaných po dobu až 28 dní pozorovány žádné na dávce závislé nežádoucí účinky.

Sitagliptin je v malé míře dialyzovatelný. V klinických studiích se přibližně během 3- až 4hodinové dialýzy z organismu odstranilo přibližně 13,5 % dávky. Pokud by z klinického hlediska byla vhodná delší dialýza, lze o ní uvažovat. Není známo, zda lze sitagliptin dialyzovat peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD24.

#### Mechanismus účinku

Přípravek Steglujan kombinuje dvě antidiabetické látky s komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů s diabetes typu 2: ertugliflozin, což je inhibitor SGLT2, a fosfát sitagliptinu, což je inhibitor DPP-4.

#### Ertugliflozin

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

#### Sitagliptin

Sitagliptin patří do skupiny perorálních antidiabetik označovaných jako inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšení kontroly glykémie pozorované při užívání tohoto léčivého přípravku může být zprostředkováno zvýšením koncentrace aktivních inkretinových hormonů. Inkretinové hormony včetně glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a na glukóze dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP) jsou v průběhu celého dne uvolňovány střevy a jejich koncentrace se v reakci na jídlo zvyšují. Inkretiny jsou součástí endogenního systému podílejícího se na fyziologické regulaci glukózové homeostázy. Při normálních nebo zvýšených koncentracích glukózy v krvi zvyšují GLP-1 a GIP syntézu inzulínu a jeho uvolňování z pankreatických beta-buněk nitrobuňčnými signálními dráhami zahrnujícími cyklický AMP. U zvířecích modelů diabetes mellitus typu 2 se ukázalo, že podávání GLP-1 nebo inhibitorů DPP-4 zlepšuje odpověď beta-buněk na glukózu a podporuje biosyntézu a uvolňování inzulínu. Při vyšších koncentracích inzulínu se zvyšuje vychytávání glukózy tkáněmi. Navíc GLP-1 snižuje sekreci glukagonu z alfa-buněk pankreatu. Snižené koncentrace glukagonu spolu s vyššími koncentracemi inzulínu vedou ke snížení produkce glukózy játry s výsledným poklesem koncentrace glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP jsou závislé na glukóze, a to tak, že při nízkých koncentracích glukózy v krvi není stimulace uvolňování inzulínu ani potlačování sekrece glukagonu ze strany GLP-1 pozorováno. Pro GLP-1 i GIP platí, že stimulace uvolňování inzulínu je zesílena při vzestupu glukózy nad normální koncentrace. Dále platí, že GLP-1 neovlivňuje negativně normální odpověď glukagonu na hypoglykémii. Účinek GLP-1 a GIP je omezován enzymem DPP-4, který rychle rozkládá inkretinové hormony za vzniku neúčinných produktů. Sitagliptin zabraňuje hydrolýze inkretinových hormonů enzymem DPP-4 a zvyšuje tak plazmatické koncentrace účinných forem GLP-1 a GIP. Zvyšováním koncentrací účinných inkretinů

zvyšuje sitagliptin uvolňování inzulínu a snižuje koncentrace glukagonu v závislosti na hodnotách glukózy. U diabetiků 2. typu s hyperglykemií vedou tyto změny v koncentracích inzulínu a glukagonu k nižším hodnotám hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) a nižším koncentracím glukózy nalačno i po jídle. Glukózo–dependentní mechanismus sitagliptinu je odlišný od mechanismu účinku derivátů sulfonylmočoviny, která zvyšuje sekreci inzulínu i při nízké koncentraci glukózy, a může tak u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a u zdravých jedinců způsobovat hypoglykémii. Sitagliptin je silným a vysoce selektivním inhibítozem enzymu DPP-4, přičemž v terapeutických koncentracích neinhibuje blízké příbuzné enzymy DPP-8 a DPP-9.

Ve dvoudenní studii na zdravých dobrovolnících sitagliptin samotný zvyšoval koncentrace aktivního GLP-1, zatímco metformin samotný zvyšoval koncentrace aktivního a celkového GLP-1 podobnou měrou. Současné podání sitagliptinu a metforminu mělo aditivní účinek na koncentrace aktivního GLP-1. Sitagliptin, nikoli však metformin, zvyšoval koncentrace aktivního GIP.

### Farmakodynamické účinky

#### Ertugliflozin

##### *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

#### *Ertugliflozin v kombinaci se sitagliptinem*

Účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem byly hodnoceny ve 3 multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studiích fáze 3, které zahrnovaly 1 985 pacientů s diabetes typu 2. V těchto 3 studiích se rasová distribuce pohybovala od 72,9 do 90,4 % bělochů, od 0,0 do 20,3 % Asiatů, od 1,9 do 4,5 % černochů a od 4,8 do 5,4 % ostatních. Hispánští a latinskoameričtí pacienti představovali 15,6 až 36,1 % populace. Střední hodnota věku pacientů v těchto 3 studiích se pohybovala od 55,1 do 59,1 roku (rozmezí 21 až 85 let). V těchto 3 studiích bylo 16,2 až 29,9 % pacientů ve věku  $\geq 65$  let a 2,3 až 2,8 % bylo ve věku  $\geq 75$  let.

#### *Faktoriální studie ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinační léčby s metforminem*

Celkem 1 233 pacientů s diabetes typu 2 se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, aktivním komparátorem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg v kombinaci se sitagliptinem 100 mg v porovnání s jednotlivými léčivými látkami. Pacienti s diabetes typu 2 nedostatečně kontrolovaní léčbou metforminem ( $\geq 1 500$  mg/den) byli randomizováni do jednoho z pěti ramen s aktivní léčbou: ertugliflozin 5 mg nebo 15 mg, 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 2).

**Tabulka 2: Výsledky faktoriální studie ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinované léčby s metforminem v porovnání s jednotlivými složkami samotnými ve 26. týdnu\***

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

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

<sup>†</sup> Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na léčbu, dobu, výchozí eGFR a interakci času podle léčby.

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

<sup>§</sup> 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 kombinační léčba s metforminem a sitagliptinem*

Celkem 463 pacientů s diabetes typu 2 nedostatečně kontrolovaných metforminem ( $\geq 1$  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 ertugliflozinem 5 mg, ertugliflozinem 15 mg nebo placebem podávanými jednou denně navíc k pokračující základní léčbě metforminem a sitagliptinem (viz Tabulka 3).

**Tabulka 3: Výsledky studie ertugliflozinu jako přidatné léčby v kombinaci s metforminem a sitagliptinem ve 26. týdnu\***

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

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

<sup>†</sup> Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené na léčbu, dobu, předchozí antihyperglykemickou medikaci.

<sup>‡</sup> 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 ertugliflozinem 5 mg nebo ertugliflozinem 15 mg v kombinaci se sitagliptinem (100 mg) nebo do skupiny léčené placebem (viz Tabulka 4).

**Tabulka 4: Výsledky studie kombinované léčby ertugliflozinem a sitagliptinem ve 26 týdnu\***

	Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	Placebo
<b>HbA1c (%; DCCT)</b>	<b>n=98</b>	<b>n=96</b>	<b>n=96</b>
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	8,9	9,0	9,0
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> , 95% CI)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6; -0,9)	
<b>Pacienti (n (%)) s HbA1c &lt;7 % (DCCT)</b>	35 <sup>§</sup> (35,7)	30 <sup>§</sup> (31,3)	8 (8,3)
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>n=98</b>	<b>n=96</b>	<b>n=97</b>
Výchozí hodnoty (střední hodnota)	90,8	91,3	95,0
Změna výchozí hodnoty (střední hodnota metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Rozdíl od placeba (střední hodnota metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> , 95% CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1; -1,1)	

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

<sup>†</sup> Střední hodnoty metodou nejmenších čtverců upravené longitudinálním modelem na léčbu, dobu a interakci času podle léčby.

<sup>‡</sup> p < 0,001 v porovnání s placebem.

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



### *Plazmatická glukóza nalačno*

Ve třech placebem kontrolovaných 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 $\geq 10$ % (DCCT)*

Ve studii u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem s výchozími hodnotami HbA1c od 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.

Kombinace ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg se sitagliptinem vedla ke statisticky významným na placebo korigovaným snížením hladin glukózy 2 hodiny po příjmu potravy o 3,46 a 3,87 mmol/l.

### *Krevní tlak*

Ve 26. týdnu léčba ertugliflozinem 5 mg nebo 15 mg v kombinaci se sitagliptinem v dávce 100 mg poskytovala významná snížení systolického tlaku v porovnání se samotným sitagliptinem (-2,8 mmHg pro ertugliflozin 5 mg / sitagliptin 100 mg a -3,0 mmHg pro ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg) nebo v porovnání s placebem (-4,4 mmHg pro ertugliflozin 5 mg / sitagliptin 100 mg a -6,4 mmHg pro ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg). Přidání ertugliflozinu 5 mg a 15 mg k základní léčbě metforminem a sitagliptinem navíc poskytovalo ve srovnání s placebem významná snížení systolického tlaku o 2,9 mmHg respektive 3,9 mmHg.

### *Analýza podskupin*

Zlepšení HbA1c u pacientů s diabetes mellitus léčených ertugliflozinem v kombinaci se sitagliptinem bylo podobné u všech podskupin definovaných věkem, pohlavím, rasou a trváním diabetes mellitus typu 2.

### *Studie kardiovaskulární bezpečnosti TECOS*

Studie TECOS byla randomizovaná studie u 14 671 pacientů představujících populaci všech zařazených pacientů (intention-to-treat) s HbA1c  $\geq 6,5$  % až 8,0 % (DCCT) s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním, kteří dostávali sitagliptin (7 332 pacientů) v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční hodnota eGFR byla  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo placebo (7 339 pacientů) navíc k běžné léčbě se zaměřením na standardní hladiny HbA1c a na kardiovaskulární rizikové faktory. Pacienti s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do studie nemohli být zařazení. Populace zařazená do studie zahrnovala 2 004 pacientů ve věku  $\geq 75$  let a 3 324 pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

V průběhu studie byla celková odhadovaná střední hodnota (SD) rozdílu HbA1c mezi skupinou léčenou sitagliptinem a placebem 0,29 % (0,01), 95% interval spolehlivosti (-0,32; -0,27),  $p < 0,001$ . Primární kardiovaskulární kritérium hodnocení bylo složeno z prvního výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální mrtvice nebo hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris. Sekundární kardiovaskulární kritéria hodnocení zahrnovala první výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální mrtvice; první výskyt

jednotlivých složek primárního složeného kritéria hodnocení; mortalitu ze všech příčin a přijetí do nemocnice kvůli měštnavému srdečnímu selhání.

Po mediánu následného sledování 3 roky sitagliptin, pokud se přidal k běžné léčbě, nezvýšil ve srovnání s běžnou léčbou bez sitagliptinu u pacientů s diabetes mellitus typu 2 riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků nebo riziko hospitalizace kvůli srdečnímu selhání (viz Tabulka 5).

**Tabulka 5: Výskyt příhod složeného kardiovaskulárního cíle a klíčových sekundárních cílů**

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Poměr rizik (95% CI)	p-hodnota <sup>†</sup>
	n (%)	Incidence na 100 paciento- roků*	n (%)	Incidence na 100 paciento- roků*		
<b>Analýza v populaci všech zařazených pacientů</b>						
<b>Počet pacientů</b>	<b>7 332</b>		<b>7 339</b>			
<b>Primární složený cíl</b> (Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001
<b>Sekundární složený cíl</b> (Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001
<b>Sekundární příhody</b>						
Kardiovaskulární úmrtí	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Každý infarkt myokardu (fatální i nefatální)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Každá cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Úmrtí z jakékoli příčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizace pro srdeční selhání <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

\* Incidence na 100 paciento-roků je počítána:  $100 \times$  (celkový počet pacientů s  $\geq 1$  příhodou během určitého období expozice na celkový počet paciento-roků následného sledování).

<sup>†</sup> Na základě Coxova modelu stratifikovaného po regionech. Pro složené cíle odpovídají p-hodnoty testu non-inferiority, který měl ukázat, že poměr rizik je nižší než 1,3. Pro všechny ostatní cíle odpovídá p-hodnota testu rozdílů v poměru rizik.

<sup>‡</sup> Analýza hospitalizace pro srdeční selhání byla upravena pro anamnézu srdečního selhání při zahájení studie.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Steglujan 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**

### Steglujan

Bylo prokázáno, že přípravek Steglujan je bioekvivalentní se současným podáváním odpovídajících dávek ertugliflozinu a sitagliptinu v tabletách.

Vliv vysoce tučného jídla na farmakokinetiku ertugliflozinu a sitagliptinu při podávání tablet přípravku Steglujan je srovnatelný s vlivem hlášeným u jednotlivých tablet. Podávání přípravku Steglujan s jídlem snižovalo  $C_{\max}$  ertugliflozinu o 29 % a na  $AUC_{\text{inf}}$  ertugliflozinu, ani na  $AUC_{\text{inf}}$  a  $C_{\max}$  sitagliptinu nemělo významný vliv.

## Ertugliflozin

### 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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.

### *Pediatriká 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.

## Sitagliptin

### Absorpce

Po perorálním podání 100mg dávky zdravým dobrovolníkům byl sitagliptin rychle vstřebán, s vrcholem plazmatické koncentrace (medián  $T_{max}$ ) 1 až 4 hodiny po podání, střední hodnota AUC sitagliptinu v plasmě byla 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hod}$ ,  $C_{max}$  byla 950 nM. Absolutní biologická dostupnost sitagliptinu je přibližně 87 %. Protože současná konzumace vysoce tučného jídla a sitagliptinu nemá vliv na farmakokinetiku, lze přípravek Steglujan užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

Hodnota AUC v plasmě rostla v závislosti na dávce. Závislost na dávce nebyla prokázána pro  $C_{max}$  a  $C_{24\text{hod}}$  ( $C_{max}$  rostla rychleji než hodnota dávky a  $C_{24\text{hod}}$  rostla pomaleji než hodnota dávky).

### Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu po jediné 100mg intravenózní dávce sitagliptinu zdravým dobrovolníkům je přibližně 198 litrů. Podíl sitagliptinu reverzibilně vázaného na bílkoviny v plasmě je nízký (38 %).

### Biotransformace

Sitagliptin se vylučuje v nezměněné podobě převážně močí a metabolismus představuje méně důležitou cestu. Přibližně 79 % sitagliptinu se vylučuje v nezměněné podobě močí.

Po perorální dávce radioaktivně označeného [ $^{14}\text{C}$ ]-sitagliptinu se přibližně 16 % vyloučilo ve formě metabolitů sitagliptinu. Ve stopových koncentracích bylo zjištěno šest metabolitů a nepředpokládá se, že by přispívaly k inhibičnímu účinku sitagliptinu na DPP-4 v plasmě. Studie *in vitro* prokázaly, že hlavním enzymem odpovídajícím za omezený metabolismus sitagliptinu je CYP3A4 s přispěním CYP2C8.

Údaje *in vitro* ukázaly, že sitagliptin není inhibitorem izoenzymů cytochromu P CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 nebo 2B6 a neindukuje CYP3A4 a CYP1A2.

### Eliminace

Po podání perorální dávky radioaktivně označeného [<sup>14</sup>C]-sitagliptinu zdravým dobrovolníkům se přibližně 100 % podaného přípravku během jednoho týdne vyloučilo stolicí (13 %) nebo močí (87 %). Zdánlivý terminální poločas  $t_{1/2}$  po 100mg perorální dávce sitagliptinu byl přibližně 12,4 hodin. Sitagliptin se při opakovaném dávkování hromadí pouze minimálně. Rychlost vylučování ledvinami představovala přibližně 350 ml/min.

Sitagliptin se vylučuje převážně ledvinami, a to aktivní tubulární sekrecí. Sitagliptin je substrátem lidského transportéru organických aniontů (hOAT-3), který se může podílet na vylučování sitagliptinu ledvinami. Klinický význam hOAT-3 v transportu sitagliptinu zatím nebyl stanoven. Sitagliptin je i substrátem P-gp, který se může podílet na zprostředkovávání vylučování sitagliptinu ledvinami. Cyklosporin, který je inhibítor P-gp, však rychlost vylučování sitagliptinu ledvinami nesnížil. Sitagliptin není substrátem transportérů OCT2 a OAT1 nebo peptidového transportéru 1/2 (PEPT1/2). *In vitro* sitagliptin neinhibuje OAT3 ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) nebo P-glykoprotein (až do  $250 \mu M$ ) zprostředkující transport v terapeuticky důležitých plazmatických koncentracích. V klinické studii měl sitagliptin malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu, ukazující, že sitagliptin může být mírným inhibítor P-gp.

### Lékové interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Steglujan a dalšími léčivými přípravky, nicméně tyto studie byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami.

### *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.

### *In vitro* hodnocení sitagliptinu

Údaje *in vitro* naznačují, že sitagliptin neinhibuje ani neindukuje izoenzymy CYP450. V klinických studiích neměnil sitagliptin významným způsobem farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, rosiglitazonu, warfarinu ani perorálních kontraceptiv, byly tak *in vivo* získány důkazy velmi nízké tendence k vyvolávání interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a OCT. Sitagliptin může být *in vivo* mírným inhibítor P-gp.

Studie transportu *in vitro* ukázaly, že sitagliptin je substrátem P-gp a OAT3. Transport sitagliptinu zprostředkovaný OAT3 byl *in vitro* inhibován probenecidem, avšak riziko klinicky významných interakcí je považováno za nízké. Současné podávání inhibitorů OAT3 nebylo *in vivo* hodnoceno.

### Charakteristiky u pacientů

Farmakokinetika sitagliptinu byla všeobecně podobná u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetes mellitus typu 2.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s normální funkcí ledvin hraje metabolismus, včetně cesty CYP3A4, pouze malou roli v clearance sitagliptinu. Metabolismus může hrát důležitější roli v eliminaci sitagliptinu v souboru pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD).

Ve srovnání s normálními zdravými kontrolními subjekty byla u pacientů s GFR  $\geq 45$  ml/min až  $< 90$  ml/min plazmatická AUC sitagliptinu mírně zvýšená. Protože zvýšení v tomto rozsahu nejsou klinicky relevantní, u těchto pacientů není nutná úprava dávkování.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre  $\leq 9$ ) není nutno dávku přípravku Steglujan upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre  $> 9$ ) nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti. Protože se však sitagliptin vylučuje převážně ledvinami, nepředpokládá se, že by těžká porucha funkce jater farmakokinetiku sitagliptinu nějak ovlivňovala.

#### *Starší jedinci*

Úprava dávky podle věku není nutná. Podle údajů z populační farmakokinetické analýzy studií fáze 1 a 2 neměl věk na farmakokinetiku sitagliptinu klinicky významný vliv. Ve srovnání s mladšími jedinci byly u starších jedinců (65 až 80 let) zjištěny vyšší plazmatické koncentrace sitagliptinu, přibližně o 19 %.

#### *Děti*

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie se sitagliptinem.

#### *Další skupiny pacientů*

Úprava dávky podle pohlaví, věku, rasy ani indexu tělesné hmotnosti (BMI) není nutná. Podle souhrnné analýzy farmakokinetických údajů ze studií fáze 1 a analýzy farmakokinetických údajů z populačních studií fáze 1 a 2 neměly tyto charakteristiky na farmakokinetiku sitagliptinu žádný významný vliv.

### **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.

#### Ertugliflozin

##### Obecná toxicita

Studie toxicity po opakovaném perorálním podávání byly prováděny po dobu až 13 týdnů u myši, až 26 týdnů u potkanů a až 39 týdnů u psů. Znamky toxicity, které byly považovány za nežádoucí, byly obecně pozorovány při expozicích vyšších než nebo rovných 77násobku lidské nenavázané expozice (AUC) při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den. Většina toxicit byla konzistentní s farmakologií související se ztrátou glukózy močí a zahrnovala snížení tělesné hmotnosti a tělesného tuku, zvýšení příjmu potravy, průjem, dehydrataci, snížení sérové glukózy a zvýšení jiných sérových parametrů odrážející zvýšenou metabolizaci proteinů, glukoneogenezi a nerovnováhu elektrolytů, a močové změny, jako je polyurie, 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.

##### Kancerogeneze

Ve 2 roky trvající studii kancerogenity 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 kancerogenity na potkanech byl ertugliflozin podáván perorální sondou v dávkách 1,5, 5 a 15 mg/kg/den. S ertugliflozinem související neoplastická zjištění zahrnovala zvýšenou incidenci benigního

feochromocytomu dřeně nadledvin u potkaních samců při dávkách 15 mg/kg/den. Toto zjištění bylo přisouzeno malabsorpci sacharidů vedoucí k narušení homeostázy vápníku a nepovažovalo se za relevantní ohledně rizik pro lidi. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) pro neoplázie byla 5 mg/kg/den (přibližně 16násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den).

#### Mutagenese

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

#### Reprodukční toxikologie

Ve studii fertility a embryonálního vývoje na potkanech se samcům a samicím potkanů podával ertugliflozin v dávkách 5, 25 a 250 mg/kg/den. Při dávkách 250 mg/kg/den (přibližně 386násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle porovnání AUC) nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu. Ertugliflozin neovlivňoval nepříznivě vývoj u potkanů a králíků při mateřských expozicích, které byly 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  $\geq 100$  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.

#### Sitagliptin

Renální a hepatická toxicita byla pozorována u hlodavců po systémové expozici 58násobně vyšší, než je expozice u člověka, přičemž žádný účinek nebyl zjištěn při 19násobné expozici u člověka.

Ve 14týdenní studii u potkanů byl abnormální vývoj řezáků pozorován u potkanů při expozici 67krát vyšší, než je hodnota v klinické praxi; žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při 58násobně vyšší expozici. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Přechodné fyzické známky v souvislosti s léčbou, z nichž některé naznačují neurální toxicitu, jako dýchání s otevřenými ústy, slinění, zvracení bílé pěny, ataxie, třes, snížená aktivita a/nebo shrbený postoj byly pozorovány u psů při expozici přibližně 23násobně vyšší než v klinické praxi. Při dávkách vedoucích k systémové expozici přibližně 23krát vyšší, než je expozice u člověka prokázalo navíc histologické vyšetření i velmi mírnou až mírnou degeneraci kosterního svalu. Žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při expozici 6krát vyšší, než je hodnota expozice v klinické praxi.

V preklinických studiích se neprokázala genotoxicita sitagliptinu. U myší neměl sitagliptin kancerogenní účinky. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence jaterních adenomů a karcinomů při systémové expozici 58krát vyšší, než je expozice u člověka. Protože se prokázalo, že u potkanů hepatotoxicita koreluje s indukci jaterní neoplázie, byla zvýšená incidence jaterních nádorů u potkanů nejspíše důsledkem chronické jaterní toxicity při uvedené vysoké dávce. Vzhledem k velkému prostoru z hlediska bezpečnosti (19násobek hodnoty bez negativního účinku) nejsou tyto neoplastické změny považovány za významné pro člověka.

U samců ani samic potkanů, jimž se podával sitagliptin před pářením a při něm, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na plodnost.

Ve studii vývoje před narozením a po narození u potkanů nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky sitagliptinu.

Studie reprodukční toxicity prokázaly mírně zvýšenou incidenci malformací žeber plodů (bez žeber, hypoplastická nebo zvlněná žebra) v souvislosti s podáváním látky potomkům potkanů při úrovni systémové expozice 29krát vyšší, než je expozice u člověka. U králíků byla toxicita u matek pozorována při více než 29krát vyšší expozici, než s jakou se počítá u člověka. Vzhledem k velkému rozsahu z hlediska bezpečnosti nesvědčí uvedená zjištění o významném riziku pro lidskou reprodukci. Sitagliptin se vylučuje ve značném množství do mléka kojících potkanů (poměr mléko/plazma: 4:1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E460)  
Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Natrium-stearyl-fumarát (E487)  
Magnesium-stearát (E470b)

#### Potah tablety

Hypromelóza (E464)  
Hyprolóza (E463)  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)  
Karnaubský vosk (E903)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety

EU/1/18/1266/001  
EU/1/18/1266/002  
EU/1/18/1266/003  
EU/1/18/1266/004  
EU/1/18/1266/005  
EU/1/18/1266/006  
EU/1/18/1266/013

### Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety

EU/1/18/1266/007  
EU/1/18/1266/008  
EU/1/18/1266/009  
EU/1/18/1266/010  
EU/1/18/1266/011  
EU/1/18/1266/012  
EU/1/18/1266/014

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 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 STEGLUJAN 5 mg/100 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety  
ertugliflozinum/sitagliptinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 5 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum)  
a sitagliptinum 100 mg (jako sitagliptini phosphas monohydricus).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****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/1/18/1266/001 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/002 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/003 (30 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/004 (30 x 1 potahovaná tableta)  
EU/1/18/1266/005 (84 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/006 (90 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/013 (98 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

steglujan 5 mg/100 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 STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Steglujan 5 mg/100 mg tablety  
ertugliflozinum/sitagliptinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****PAPÍROVÁ KRABÍČKA PŘÍPRAVKU STEGLUJAN 15 mg/100 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety  
ertugliflozinum/sitagliptinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 15 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum)  
a sitagliptinum 100 mg (jako sitagliptini phosphas monohydricus).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****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/1/18/1266/007 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/008 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/009 (30 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/010 (30 x 1 potahovaná tableta)  
EU/1/18/1266/011 (84 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/012 (90 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1266/014 (98 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

steglujan 15 mg/100 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 STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Steglujan 15 mg/100 mg tablety  
ertugliflozinum/sitagliptinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety ertugliflozinum/sitagliptinum**

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

#### **1. Co je přípravek Steglujan a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Steglujan**

Přípravek Steglujan obsahuje dvě léčivé látky, ertugliflozin a sitagliptin.

- Ertugliflozin patří do skupiny léků, které se nazývají inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2).
- Sitagliptin patří do skupiny léků nazývaných inhibitory DPP-4 (dipeptidylpeptidázy-4).

##### **K čemu se přípravek Steglujan používá**

- Přípravek Steglujan snižuje hladinu cukru v krvi u dospělých pacientů (ve věku 18 let a starších) s cukrovkou typu 2.
- Přípravek Steglujan lze užívat místo užívání ertugliflozinu a sitagliptinu v samostatných tabletách.
- Přípravek Steglujan lze užívat samotný nebo s některými dalšími léky, které snižují krevní cukr.
- Během užívání přípravku Steglujan musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

##### **Jak přípravek Steglujan funguje**

- Ertugliflozin působí tím, že v ledvinách blokuje protein SGLT2. To vede k tomu, že se krevní cukr odstraňuje v moči.
- Sitagliptin pomáhá zvýšit hladiny inzulínu vytvářeného po jídle. Rovněž snižuje množství cukru vytvářeného v těle.

##### **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 Steglujan užívat

### Neužívejte přípravek Steglujan:

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

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Steglujan 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 nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní (jako je pankreatitida).
- máte cukrovku typu 1. Přípravek Steglujan 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), snižují krevní tlak, nebo pokud je Vám více než 65 let). Zeptejte se, jak dehydrataci zabránit.
- máte nebo jste měl(a) žlučnickové kameny, trpíte nebo jste trpěl(a) závislostí na alkoholu nebo máte nebo jste měl(a) vysoké hladiny triglyceridů (forma tuku) v krvi. Tyto zdravotní stavy mohou zvýšit riziko pankreatitidy (viz bod 4).
- rychle ubýváte na váze, je Vám nevolno nebo zvrácíte, 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).

U pacientů léčených sitagliptinem byly hlášeny případy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy) (viz bod 4).

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 přípravek Steglujan 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 Steglujan**

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 užíváte digoxin (lék k léčbě nepravidelného tepu nebo jiných srdečních problémů). Pokud digoxin užíváte s přípravkem Steglujan, může být potřeba hladinu digoxinu v krvi kontrolovat.

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 Steglujan může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, přípravek Steglujan neužívejte.

Není známo, zda tento léčivý přípravek prostupuje do mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit Vaše dítě, pokud užíváte přípravek Steglujan. Pokud kojíte nebo kojení plánujete, tento léčivý přípravek neužívejte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento léčivý přípravek nemá na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje žádný nebo má jen zanedbatelný vliv. U sitagliptinu však bylo hlášeno točení hlavy a ospalost, což může mít na schopnost řídit a obsluhovat stroje vliv. Pokud máte při užívání přípravku Steglujan pocit točení hlavy, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Užívání tohoto léčivého 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.

## **3. Jak se přípravek Steglujan 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**

- Doporučená dávka přípravku Steglujan je jedna tableta jednou denně.
- Dávka přípravku Steglujan, kterou budete užívat, bude záviset na Vašem stavu a množství ertugliflozinu a sitagliptinu potřebném ke zvládnutí hladiny krevního cukru.
- Lékař Vám předepíše správnou dávku. 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 Steglujan musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Steglujan, než jste měl(a)**

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

#### **Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Steglujan 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 Steglujan**

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.

#### **Ihned přestaňte přípravek Steglujan užívat a obraťte se na svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků:**

- silná a přetrvávající bolest břicha (v oblasti žaludku), která může vystřelovat do zad, s pocitem nevolnosti a zvracením nebo bez nich, protože může jít o známky zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).
- závažná alergická reakce (četnost není známa) zahrnující vyrážku, kopřivku, puchýře na kůži/olupování kůže a otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, který může způsobovat potíže s dýcháním nebo polykáním. Lékař Vám může předepsat lék k léčbě alergické reakce a jiný lék na cukrovku.

Pokud zaznamenáte některý ze závažných nežádoucích účinků uvedených výše, ihned přestaňte tento lék užívat a obraťte se na lékaře.

#### **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 Steglujan dočasně nebo úplně vysadí.



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 zahrnují:**

**Velmi časté**

- vaginální (poševní) kvasinkové infekce (moučnivka)
- nízká hladina krevního cukru

**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)
- zácpa
- nadýmání
- otok rukou nebo nohou

- chřipka
- bolest hlavy
- infekce horních cest dýchacích
- ucpaný nos nebo výtok z nosu a bolest v krku
- osteoartritida
- bolest rukou nebo nohou
- pocit na zvracení / zvracení

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)**

- krevní testy mohou vykazovat změny týkající se funkce ledvin (jako je „kreatinin“)
- bolestivé močení
- bolest břicha (v oblasti žaludku)
- průjem
- ospalost
- sucho v ústech
- závratě
- svědění

#### **Vzácné**

- snížení počtu krevních destiček

#### **Není známo (frekvenci nelze určit z dostupných údajů)**

- potíže s ledvinami (někdy vyžadující dialýzu)
- bolest kloubů
- bolest svalů
- bolest zad
- intersticiální plicní nemoc
- bulózní pemfigoid (typ puchýře kůže)

#### **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 Steglujan 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 Steglujan obsahuje

- Léčivými látkami jsou ertugliflozinum a sitagliptinum.
  - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglujan 5 mg/100 mg obsahuje ertugliflozinum 5 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum) a sitagliptinum 100 mg (jako sitagliptini phosphas monohydricus).
  - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglujan 15 mg/100 mg obsahuje ertugliflozinum 15 mg (jako ertugliflozinum et acidum pidolicum) a sitagliptinum 100 mg (jako sitagliptini phosphas monohydricus).
- Pomocnými látkami jsou:
  - Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza (E460), hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý), sodná sůl kroskarmelózy, natrium-stearyl-fumarát (E487), magnesium-stearát (E470b).
  - Potah tablety: hypromelóza (E464), hyprolóza (E463), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903).

### Jak přípravek Steglujan vypadá a co obsahuje toto balení

- Potahované tablety (tablety) přípravku Steglujan 5 mg/100 mg jsou béžové, 12,0 x 7,4 mm, potahované tablety mandlového tvaru s vyraženým „554“ na jedné straně a hladké na druhé straně.
- Potahované tablety (tablety) přípravku Steglujan 15 mg/100 mg jsou hnědé, 12,0 x 7,4 mm, potahované tablety mandlového tvaru s vyraženým „555“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Steglujan 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: +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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

Merck Sharp & 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  
clie@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp &amp; 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>.

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ertugliflozinu/sitagliptinu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Prozatímní výsledky probíhající klinické studie, ve které byl ertugliflozin přidán ke standardní léčbě diabetes mellitus typu 2 u pacientů s vaskulárním onemocněním v anamnéze, naznačují přibližně 1,2 až 1,6násobně vyšší riziko amputací na dolních končetinách u pacientů užívajících ertugliflozin. Zvýšené riziko amputací u pacientů užívajících ertugliflozin je též podporováno rozsáhlým souborem bezpečnostních údajů. Současná informace v SmPC „v dlouhodobých klinických studiích jiného inhibitoru SGLT2 bylo pozorováno zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (zejména prstů)” není dostatečná. Není tedy přijatelné čekat až do předložení konečných výsledků ze studie MK-8835-004/B1521021 v roce 2020. Text o amputacích na dolních končetinách v bodě 4.4 má být proto revidován a příbalový leták má být aktualizován v souladu s SmPC.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ertugliflozinu/sitagliptinu, výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího ertugliflozin/sitagliptin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.