

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 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 ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 5 mg ertugliflozinu, a monohydrát sitagliptin-fosfátu, odpovídající 100 mg sitagliptinu.

### Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 15 mg ertugliflozinu, a monohydrát sitagliptin-fosfátu, odpovídající 100 mg sitagliptinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

### Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety

Béžové, 12 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 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 diabetem mellitem 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 tolerují 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 užívá 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).

#### Vynechaná dávka

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 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo s clearance kreatininu (CrCl) nižší než 45 ml/min se nasazení tohoto přípravku nedoporučuje (viz bod 4.4).

U pacientů s eGFR  $\geq 45$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se má užívání přípravku Steglujan zahájit dávkou 5 mg/100 mg a ke kontrole glykémie podle potřeby vzestupně titrovat do dávky 15 mg/100 mg.

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

Přípravek 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 (*end stage renal disease*, ESRD) nebo u pacientů na dialýze, protože neexistují klinické údaje potvrzující účinnost u těchto pacientů.

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky 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*

Na základě věku se nedoporučuje žádná úprava dávky. U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost 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).

##### *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 diabetem mellitem typu 1. U těchto pacientů může dojít ke zvýšenému riziku diabetické ketoacidózy (DKA).

### Akutní pankreatitida

Užívání inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti mají být poučeni o charakteristickém symptomu akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná bolest 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 suspektní léčivé přípravky vysadit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, přípravek Steglujan nesmí být znovu nasazen. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno postupovat s opatrností.

### 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), včetně ertugliflozinu, byly v klinických hodnoceních a po registraci hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících a smrtelných případů. V řadě případů byly projevy stavu atypické s pouze středně závažným zvýšením hodnot glukózy v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt DKA při vyšších dávkách ertugliflozinu pravděpodobnější.

Při nespecifických příznacích, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolest břicha, velká žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost, se musí zvážet riziko DKA. Pokud se tyto

příznaky objeví, je nutno pacienty ihned vyšetřit na ketoacidózu, bez ohledu na hladinu glukózy v krvi.

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

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

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

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

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

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

#### Amputace na dolních končetinách

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

#### Porucha funkce ledvin

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

Přípravek Steglujan se nemá nasazovat u pacientů s eGFR nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo s CrCl nižší než 45 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 s CrCl nižší než 60 ml/min.

#### Hypoglykémie při současném podávání s inzulinem a inzulinovými sekretagogy

Ertugliflozin může riziko hypoglykémie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulinem a/nebo inzulinovým sekretagogem, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (viz bod 4.8).

Hypoglykémie byla pozorována při podávání sitagliptinu v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylmočoviny. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového 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 inhibitorů SGLT2 byl rozvoj mykotických infekcí genitálií pravděpodobnější u pacientů s mykotickými infekcemi genitálií v anamnéze a u neobřezaných mužů (viz bod 4.8). Pacienty je nutno sledovat a příslušně léčit.

#### Infekce močového ústrojí

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

#### Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

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

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

#### 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 Stevensova-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 diabetu.

#### 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 a poruchou funkce ledvin. Pacienti ve věku 65 let a starší léčení ertugliflozinem měli ve srovnání s mladšími pacienty vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu. V dlouhodobé studii VERTIS CV sledující

kardiovaskulární dopady byla bezpečnost a účinnost u pacientů ve věku 65 let a starších podobná jako u pacientů mladších než 65 let (viz body 4.2 a 4.8).

### Srdeční selhání

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

### 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.

### Sodík

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

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

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 inzulinová sekretagoga*

Inzulin a inzulinová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Ertugliflozin může zvyšovat riziko hypoglykémie, pokud se používá v kombinaci s inzulinem a/nebo inzulinovým sekretagogem. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, pokud se používají v kombinaci s 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 (induktoru uridin-5'-difosfát-glukuronosyltransferázy [UGT] a cytochromu P450 [CYP]) snižuje plochu pod křivkou koncentrace v čase (AUC) a maximální plazmatickou koncentraci ( $C_{max}$ ) ertugliflozinu o 39 %, respektive o 15 %. Toto snížení expozice se nepovažuje za klinicky relevantní, a proto se nedoporučuje žádná úprava dávkování. Klinicky relevantní vliv jiných induktorů (např. karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu) se nepředpokládá.

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

#### *Vliv ertugliflozinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků*

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

Současné podávání simvastatinu a ertugliflozinu vedlo ke 24% zvýšení AUC a k 19% zvýšení  $C_{max}$  simvastatinu, a 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 polypeptidu transportujícího organické anionty (*organic anion transporting polypeptides*, 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 minoritní 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 ESRD. Z tohoto důvodu je možné, že silné inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klarithromycin) by mohly změnit farmakokinetiku sitagliptinu u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo ESRD.

Studie interakcí prováděné u pacientů s diabetem 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 v období kojení nemá podávat.

## 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 závratě 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 diabetem mellitem 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 terapie 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 jednotlivých monoterapií ertugliflozinem a sitagliptinem, jak je popsáno dále v Tabulce 1.

##### Ertugliflozin

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

##### *Souhrn placebem kontrolovaných klinických hodnocení*

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

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

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

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

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce močových cest <sup>†,1</sup> Vulvovaginální mykotická infekce a jiné mykotické infekce ženských genitálií <sup>*,†,1</sup>
Časté	Kandidová balanitida a další mykotické infekce mužských genitálií <sup>*,†,1</sup>
Není známo	Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)*
<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	DKA <sup>*,†,1</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy <sup>2</sup>
Méně časté	Závrat <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	Zácpa <sup>2</sup>
Není známo Není známo Není známo	Fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida <sup>*,a,2</sup> Akutní pankreatitida <sup>a,*,b,2</sup> Zvracení <sup>a,2</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Pruritus <sup>a,2</sup>
Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo	Exfoliativní kožní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu <sup>a,*,2</sup> Angioedém <sup>a,*,2</sup> Bulózní pemfigoid <sup>a,*,2</sup> Kožní vaskulitida <sup>a,*,2</sup> Vyrážka <sup>a,*,2</sup> Urtikarie <sup>a,*,2</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Není známo Není známo Není známo Není známo	Artropatie <sup>a,2</sup> Bolest zad <sup>a,2</sup> Atralgie <sup>a,2</sup> Myalgie <sup>a,2</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Deplece objemu <sup>*,†,1</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Zvýšené močení <sup>‡,1</sup>
Méně časté Není známo Není známo	Dysurie <sup>1</sup> , zvýšení kreatininu v krvi / snížení rychlosti glomerulární filtrace <sup>‡,1</sup> Akutní selhání ledvin <sup>a,2</sup> Porucha funkce 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	Žízení <sup>§,1</sup>

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
<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.

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

Mediány procentní změny výchozích hodnot triacylglycerolů u ertugliflozinu 5 mg a ertugliflozinu 15 mg oproti placebu byly -3,9 % a -1,7 % oproti 4,5 %.

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

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

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

<sup>b</sup> Viz *Studie kardiovaskulárních výsledků u sitagliptinu (TECOS)* níže.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Ertugliflozin

#### *Deplece objemu*

Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu a nežádoucím účinkům souvisejícím s deplecí objemu. V souhrnu placebem kontrolovaných studií byla incidence nežádoucích příhod souvisejících s deplecí objemu (dehydratace, posturální závrať, presynkopa, synkopa, hypotenze a ortostatická hypotenze) nízká (<2 %) a nebyla nápadně rozdílná mezi skupinami léčenými ertugliflozinem a placebem. V analýzách podskupin z širšího souboru studií fáze 3 měly subjekty s eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, subjekty ve věku  $\geq 65$  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*

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

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

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

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

#### *Diabetická ketoacidóza*

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

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

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

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

Ve studii VERTIS CV byly incidence nežádoucích účinků souvisejících s ledvinami (např. akutní poškození ledvin, porucha funkce ledvin, akutní prerenální selhání) v celkové populaci 4,2 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 4,3 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 4,7 % u pacientů léčených placebem, a u pacientů s eGFR od 30 do méně než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byly incidence těchto nežádoucích účinků 9,7 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 5 mg, 10,0 % u pacientů léčených ertugliflozinem v dávce 15 mg a 10,2 % u pacientů léčených placebem.

#### *Mykotické infekce genitálií*

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

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

a u 0 % pacientů léčených placebem. Ve vzácných případech byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

#### *Infekce močových cest*

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

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

#### Sitagliptin

Kromě nežádoucích účinků uvedených v tabulce výše, nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na kauzální souvislost s medikací a objevující se alespoň v 5 % nebo častěji u pacientů léčených sitagliptinem 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 bolest 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)), nauzea 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 se sitagliptinem (TECOS) zahrnovala v populaci všech zařazených subjektů (intent-to-treat population) 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 hemoglobinu A1c (HbA1c) a na kardiovaskulární (CV) rizikové faktory. Celková incidence závažných nežádoucích účinků byla u pacientů se sitagliptinem podobná jako u pacientů s placebem.

V populaci všech zařazených pacientů (intent-to-treat population) byla mezi pacienty, kteří při zahájení studie užívali 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 neužívali inzulin a/nebo derivát sulfonylmočoviny, byla incidence závažné hypoglykémie 1 % 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 klinické nežádoucí účinky.

Sitagliptin je v malé míře dialyzovatelný. V klinických studiích se 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 diabetem typu 2: ertugliflozin, což je inhibitor SGLT2, a sitagliptin-fosfát, 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 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 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) a na glukóze dependentního inzulinotropního polypeptidu (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) jsou v průběhu celého dne uvolňovány střevy a jejich koncentrace se zvyšují v reakci na jídlo. 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 nitrobuněčnými signálními dráhami zahrnujícími cyklický adenosinmonofosfát (AMP). U zvířecích modelů diabetu mellitu 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 hladinách inzulínu se zvyšuje vychytávání glukózy tkáněmi. Navíc GLP-1 snižuje sekreci glukagonu z alfa-buněk pankreatu. Snížené koncentrace glukagonu spolu s vyššími hladinami inzulínu vedou ke snížení produkce glukózy játry, což vede k poklesu hladiny glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP jsou závislé na glukóze, a to tak, že při nízkých koncentracích glukózy v krvi není pozorována stimulace uvolňování inzulínu ani potlačování sekrece glukagonu prostřednictvím GLP-1. 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 hydrolyzuje inkretinové hormony za vzniku neúčinných produktů. Sitagliptin zabraňuje hydrolyze inkretinových hormonů enzymem DPP-4 a zvyšuje tak plazmatické koncentrace účinných forem GLP-1 a GIP. Zvyšováním hladin účinných inkretinů zvyšuje sitagliptin uvolňování inzulínu a snižuje hladiny glukagonu v závislosti na hodnotách glukózy. U pacientů s diabetem typu 2 s hyperglykemií vedou tyto změny v hladinách inzulínu a glukagonu k nižším hodnotám HbA1c a nižším koncentracím glukózy nalačno i po jídle. Glukózo–dependentní mechanismus sitagliptinu je odlišný od mechanismu účinku derivátů sulfonylmočoviny, které zvyšují sekreci inzulínu i při nízké hladině glukózy, a může tak u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a u zdravých jedinců způsobovat hypoglykémii. Sitagliptin je silným a vysoce selektivním inhibitorem 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 účinného GLP-1, zatímco metformin samotný zvyšoval koncentrace účinného a celkového GLP-1 podobnou měrou. Současné podání sitagliptinu a metforminu mělo aditivní účinek na koncentrace účinného GLP-1. Sitagliptin, nikoli však metformin, zvyšoval koncentrace účinného GIP.

### Farmakodynamické účinky

#### *Ertugliflozin*

##### *Vylučování glukózy do moči a objem moči*

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Kontrola glykémie*

Glykemická 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 diabetem typu 2. V těchto 3 studiích se rasové rozložení pohybovalo od 72,9 do 90,4 % bělochů, od 0 do 20,3 % Asijců, 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. Průměrný věk pacientů v těchto 3 studiích se pohyboval 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 % pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let.

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

Celkem 1 233 pacientů s diabetem typu 2 se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, aktivním komparátorem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg v kombinaci se sitagliptinem 100 mg v porovnání



s jednotlivými léčivými látkami. Pacienti s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaní metforminem v monoterapii ( $\geq 1$  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 přidatné kombinované léčby s metforminem v porovnání se samotnými jednotlivými složkami ve 26. týdnu\***

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

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

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

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

#### *Ertugliflozin jako přidatná kombinovaná léčba s metforminem a sitagliptinem*

Celkem 463 pacientů s diabetem 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\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>n=156</b>	<b>n=153</b>	<b>n=153</b>
Výchozí hodnoty (průměr)	8,1	8,0	8,0
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Rozdíl od placeba (průměr 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 %</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 (průměr)	87,6	86,6	86,5
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Rozdíl od placeba (průměr 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> Průměry metodou nejmenších čtverců upravené na dobu, předchozí antidiabetické léčivé přípravky, výchozí eGFR 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).

*Kombinovaná léčba ertugliflozinem a sitagliptinem*

Celkem 291 pacientů s diabetem typu 2 nedostatečně kontrolovaných dietními opatřeními a tělesnou aktivitou se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované 26týdenní studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem. Tito pacienti, kteří nedostávali žádnou základní 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\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>n=98</b>	<b>n=96</b>	<b>n=96</b>
Výchozí hodnoty (průměr)	8,9	9,0	9,0
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Rozdíl od placeba (průměr 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 %</b>	35 (35,7) <sup>§</sup>	30 (31,3) <sup>§</sup>	8 (8,3)

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>n=98</b>	<b>n=96</b>	<b>n=97</b>
Výchozí hodnoty (průměr)	90,8	91,3	95,0
Změna výchozí hodnoty (průměr metodou nejmenších čtverců <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Rozdíl od placeba (průměr 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.

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

‡ p < 0,001 v porovnání s placebem.

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

#### *Plazmatická glukóza nalačno*

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

Kombinace ertugliflozinu a sitagliptinu vedla k významně větším snížením FPG v porovnání se samotným sitagliptinem nebo ertugliflozinem 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 ≥ 10 %*

Ve studii u pacientů nedostatečně kontrovaných metforminem s výchozími hodnotami HbA1c v rozmezí 7,5-11 %, v podskupině pacientů s výchozími hodnotami HbA1c ≥ 10 % vedla kombinace ertugliflozinu 5 mg nebo 15 mg se sitagliptinem ke 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 postprandiálních hladin glukózy (*post-prandial glucose*, PPG) za 2 hodiny po jídle 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 PPG za 2 hodiny po jídle 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 statisticky významná snížení systolického krevního 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 statisticky významná snížení systolického krevního tlaku o 2,9 mmHg, respektive 3,9 mmHg.

#### *Analýza podskupin*

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

## Kardiovaskulární výsledky

### *Studie kardiovaskulárních výsledků u ertugliflozinu (VERTIS CV)*

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

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

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

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

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

U pacientů léčených ertugliflozinem byla četnost hospitalizací pro srdeční selhání nižší než u pacientů léčených placebem (viz tabulka 5 a obrázek 1).

**Tabulka 5: Analýza velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) a jejích složek a hospitalizací pro srdeční selhání ve studii VERTIS CV\***

Cílový parametr <sup>†</sup>	Placebo (n=2,747)		Ertugliflozin (n=5,499)		Poměr rizik vs. placebo (CI) <sup>‡</sup>
	n (%)	Četnost příhody (na 100 osob- roků)	n (%)	Četnost příhody (na 100 osob- roků)	
<b>MACE (CV smrt, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda)</b>	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
<b>Nefatální IM</b>	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
<b>Nefatální cévní mozková příhoda</b>	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
<b>CV smrt</b>	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)

<b>Hospitalizace pro srdeční selhání<sup>#</sup></b>	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)
--	----------	-----	-----------	-----	----------------------

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

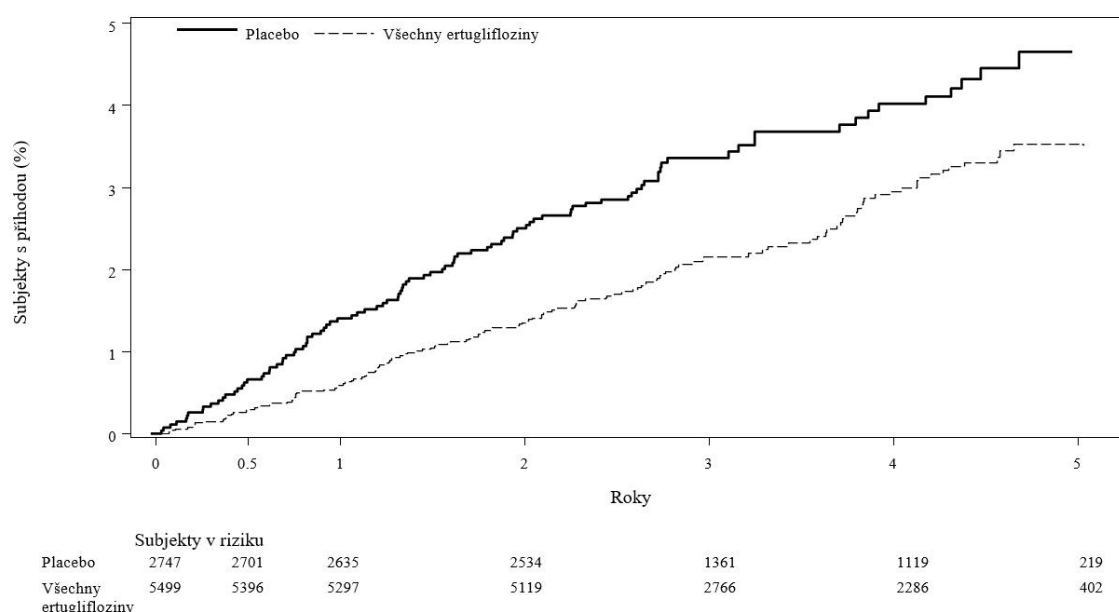
\* Soubor všech zařazených pacientů (intent-to-treat analysis set).

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

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

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

**Obrázek 1: Doba do první hospitalizace pro srdeční selhání**



### Studie kardiovaskulárních výsledků u sitagliptinu (TECOS)

Studie TECOS byla randomizovaná studie u 14 671 pacientů představujících populaci všech zařazených pacientů (intention-to-treat population) s HbA1c  $\geq 6,5$  % až 8,0 % s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním, kteří dostávali sitagliptin (7 332 pacientů) v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční 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 zařazeni. 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 celkový odhadovaný průměr (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 cílový parametr byl složený z prvního výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris. Sekundární kardiovaskulární cílový parametr zahrnoval první výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody; první výskyt jednotlivých složek primárního složeného cílového parametru; mortalitu ze všech příčin a přijetí do nemocnice kvůli městnavému 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 diabetem mellitem typu 2 riziko MACE nebo riziko hospitalizace kvůli srdečnímu selhání (viz Tabulka 6).

**Tabulka 6: 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 (intent-to-treat population)</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:  $100 \times (\text{celkový počet pacientů s } \geq 1 \text{ příhodou během určitého období expozice na celkový počet paciento-roků následného sledování})$ .

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

#### Absorpce

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

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

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

#### Distribuce

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

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

Průměrná systémová plazmatická clearance po intravenózní dávce 100 µg byla 11 l/hod. Průměrný eliminační poločas u pacientů s diabetem typu 2 s normální funkcí ledvin byl na základě populační farmakokinetické analýzy odhadnut na 17 hodin. Po perorálním podání roztoku [<sup>14</sup>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 diabetem typu 2 a mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (stanoveno pomocí eGFR) bylo v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin po podání jednorázové dávky 15 mg ertugliflozinu průměrné zvýšení AUC ertugliflozinu ≤1,7násobné. Tato zvýšení AUC ertugliflozinu se nepovažují za klinicky relevantní. Mezi skupinami s různými renálními funkcemi nebyly žádné klinicky významné rozdíly v hodnotách  $C_{max}$  ertugliflozinu. 24hodinová exkrece glukózy močí se snižovala se zvyšující se závažností poruchy funkce ledvin (viz bod 4.4). Vazba ertugliflozinu na plazmatické proteiny nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin ovlivněna.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *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 mediánem  $T_{max}$  za 1 až 4 hodiny po podání, průměrná AUC sitagliptinu v plazmě byla 8,52 µM/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 plazmě rostla proporcionálně v závislosti na dávce. Závislost na dávce nebyla prokázána pro  $C_{max}$  a  $C_{24hod}$  ( $C_{max}$  rostla rychleji než hodnota dávky a  $C_{24hod}$  rostla pomaleji než hodnota dávky).

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

Po perorální dávce radioaktivně označeného [ $^{14}C$ ]-sitagliptinu se přibližně 16 % radioaktivity 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 plazmě. 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 CYP 3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 nebo 2B6, ani neindukuje CYP3A4 a CYP1A2.

### Eliminace

Po podání perorální dávky radioaktivně označeného [ $^{14}C$ ]-sitagliptinu zdravým dobrovolníkům se přibližně 100 % radioaktivity 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 3 (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 inhibitorem 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 inhibitorem 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 neměly na tyto izoformy žádný vliv. Celkově je

nepravděpodobné, že by ertugliflozin měl vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků eliminovaných těmito enzymy.

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

#### In vitro hodnocení sitagliptinu

Údaje *in vitro* naznačují, že sitagliptin neinhibuje ani neindukuje izoenzymy CYP450. V klinických studiích neměl 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 inhibitorem 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 diabetem mellitem 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 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 dávky.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (skóre  $\leq 9$  podle Childa a Pugh) není nutno dávku sitagliptinu upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (skóre  $> 9$  podle Childa a Pugh) nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti. Protože se však sitagliptin vylučuje převážně ledvinami, nepředpokládá se, že by závažná porucha funkce jater nějak ovlivňovala farmakokinetiku sitagliptinu.

#### 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 %.

#### Pediatriká populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie se sitagliptinem.

### Další charakteristiky pacientů

Úprava dávky podle pohlaví, věku, rasy ani indexu tělesné hmotnosti (BMI) není nutná. Podle složené 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.

### **.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 nerovnováhy elektrolytů, a močové změny, jako je polyurie, glykosurie a kalcieurie. Mikroskopické změny související s glykosurií a/nebo kalcieurií 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 neoplastická zjištění související s ertugliflozinem. 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 samic při dávkách 15 mg/kg/den. Toto zjištění bylo přisouzeno malabsorpci sacharidů vedoucí k narušení homeostázy vápníku a nepovažovalo se za relevantní ohledně rizik pro lidi. Hladina bez pozorovaného účinku (*no-observed-effect level*, NOEL) pro neoplázie byla 5 mg/kg/den (přibližně 16násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den).

##### Mutogeneze

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 samicím a samicím potkanů podával ertugliflozin v dávkách 5, 25 a 250 mg/kg/den. Při dávkách 250 mg/kg/den (přibližně 386násobek lidské nenavázané expozice při maximální doporučené dávce u lidí 15 mg/den podle porovnání AUC) nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu. Ertugliflozin neovlivňoval nepříznivě vývoj u potkanů a králíků při mateřských expozicích, které byly 239násobkem, respektive 1 069násobkem lidské expozice při maximální klinické dávce 15 mg/den podle AUC. U potkanů byla při dávce toxické pro

matku (250 mg/kg/den) pozorována nižší životaschopnost plodů a vyšší incidence viscerálních malformací při mateřské expozici, která byla 510násobkem maximální klinické dávky 15 mg/den.

V pre- a postnatální vývojové studii byl u potkanů, jimž se podával ertugliflozin od 6. dne březosti do 21. dne laktace v dávkách  $\geq 100$  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, ertugliflozin zvyšoval hmotnost ledvin, dilataci ledvinné pánvičky a tubulů a mineralizaci renálních tubulů. Při expozici představující 817násobek maximální klinické dávky 15 mg/den podle AUC byl pozorován vliv na kosti (kratší femur, zvětšená trabekulární kost ve femuru) a vliv spočívající v opožděné pubertě. Tyto účinky na ledviny a kosti nebyly po 1měsíčním zotavování plně zvráceny.

### Sitagliptin

Renální a jaterní 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 67násobně vyšší než je expozice v klinické praxi; žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při 58násobně vyšší expozici. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Přejídné 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 je expozice v klinické praxi. Při dávkách vedoucích k systémové expozici přibližně 23násobně vyšší než je expozice u člověka prokázalo navíc histologické vyšetření i velmi mírnou až mírnou degeneraci kosterního svalstva. Žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při expozici 6násobně vyšší než je 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 58násobně vyšší, než je expozice u člověka. Protože se prokázalo, že u potkanů hepatotoxicita koreluje s indukcí jaterní neoplazie, byla zvýšená incidence jaterních nádorů u potkanů nejspíše důsledkem chronické jaterní toxicity při uvedené vysoké dávce. Vzhledem k velkému rozpětí z hlediska bezpečnosti (19násobek hodnoty bez žádného 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 prenatalního a postnatálního vývoje u potkanů nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky sitagliptinu.

Studie reprodukční toxicity prokázaly mírně zvýšenou incidenci malformací žebíř plodů (bez žebíř, hypoplastická nebo zvlněná žebra) v souvislosti s podáváním látky potomkům potkanů při úrovni systémové expozice 29násobně vyšší, než je expozice u člověka. U králíků byla toxicita u matek pozorována při více než 29násobně vyšší expozici, než je expozice u člověka. Vzhledem k velkému rozpětí z hlediska bezpečnosti nesevďčí uvedená zjištění o významném riziku pro lidskou reprodukci. Sitagliptin se vylučuje ve značném množství do mléka laktujících 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**

Al/PVC/PA/Al blistry.  
Balení po 14, 28, 30, 84, 90 a 98 potahovaných tabletách v neperforovaných blistrech.  
Balení po 30 x 1 potahované tabletě v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### 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

Datum posledního prodloužení registrace: 5. prosince 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

**KRABÍČKA PŘÍPRAVKU STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Steglujan 5 mg/100 mg potahované tablety  
ertugliflozin/sitagliptin

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 5 mg ertugliflozinu, a monohydrát sitagliptin-fosfátu, odpovídající 100 mg sitagliptinu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1266/001 (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  
ertugliflozin/sitagliptin

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PŘÍPRAVKU STEGLUJAN 15 mg/100 mg

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Steglujan 15 mg/100 mg potahované tablety  
ertugliflozin/sitagliptin

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

Jedna tableta obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 15 mg ertugliflozinu, a monohydrát sitagliptin-fosfátu, odpovídající 100 mg sitagliptinu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

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

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1266/007 (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  
ertugliflozin/sitagliptin

**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 ertugliflozin/sitagliptin**

**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. Obě patří do skupiny léků nazývaných „perorální antidiabetika“. Jedná se o léky užívané ústy k léčbě cukrovky.

- Ertugliflozin patří do skupiny léků, které se nazývají inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2).
- Sitagliptin patří do skupiny léků nazývaných inhibitory DPP-4 (dipeptidyl-peptidázy-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 hladinu cukru v krvi.
- Během užívání přípravku Steglujan musíte nadále dodržovat svůj stravovací plán a plán tělesné aktivity.

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

- Ertugliflozin působí tak, že v ledvinách blokuje protein SGLT2. To vede k tomu, že se krevní cukr odstraňuje močí.
- 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. To vede ke zvýšené hladině cukru v krvi. Pokud k tomu dojde,

může to vést k závažným zdravotním problémům, jako je srdeční onemocnění, onemocnění ledvin, slepota a slabý krevní oběh.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek 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. Lékař Vám může provést krevní testy, aby zjistil, zda ledviny fungují správně.
- máte nebo jste měl(a) infekci močových cest.
- máte nebo jste měl(a) kvasinkové infekce pochvy nebo penisu.
- máte nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní (jako je zánět slinivky břišní).
- máte nebo jste měl(a) žlučnickové kameny, trpíte nebo jste trpěl(a) závislostí na alkoholu nebo máte nebo jste měl(a) vysoké hladiny triacylglycerolů (forma tuku) v krvi. Tyto zdravotní stavy mohou zvýšit riziko zánětu slinivky břišní (viz bod 4).
- máte cukrovku typu 1. Přípravek Steglujan se nemá používat k léčbě tohoto onemocnění, protože u těchto pacientů může zvýšit riziko diabetické ketoacidózy.
- užíváte další léky na cukrovku; s některými léky je pravděpodobnější, že budete mít nízkou hladinu cukru v krvi.
- můžete být ohrožen(a) dehydratací (například pokud užíváte léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika), snižují krevní tlak, nebo pokud je Vám více než 65 let). Zeptejte se, jak předcházet dehydrataci.
- rychle ubýváte na váze, je Vám nevolno nebo zvracíte, trpíte bolestmi břicha (žaludku), nadměrnou žízní, máte zrychlené a hluboké dýchání, jste zmatený(á), trpíte neobvyklou ospalostí nebo únavou, máte nasládlý dech, nasládlou nebo kovovou chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu, ihned se obraťte na svého lékaře nebo nejbližší nemocnici. Tyto příznaky mohou být známkami „diabetické ketoacidózy“ – což je problém, který Vás může postihnout při cukrovce v důsledku zvýšených hladin „ketonových látek“ v moči nebo krvi, které se zjistí v testech. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy může být zvýšeno při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, dehydrataci, náhlém snížení dávky inzulínu nebo při vyšší potřebě inzulínu v důsledku velkého chirurgického zákroku nebo závažné nemoci.

Pokud zaznamenáte puchýře na kůži, může to být známkou stavu zvaného bulózní pemfigoid. Lékař Vás může požádat, abyste ukončil(a) užívání přípravku Steglujan.

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

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

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

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

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

### **Glukóza v moči**

V důsledku způsobu, kterým 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 hladinu cukru v krvi, jako je inzulín, 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 kontrolovat hladinu digoxinu v krvi.

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

### **Těhotenství a kojení**

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

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

Užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s inzulinem nebo s léky, které zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky břišní, může vyvolat příliš velký pokles hladiny cukru v krvi (hypoglykémii), což může vyvolat příznaky jako je třes, pocení a změny vidění, a může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **Přípravek Steglujan obsahuje sodík**

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

### 3. Jak se přípravek 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 cukru v krvi.
- Lékař Vám předepíše správnou dávku. Pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn, svou dávku neměňte.

#### Jak se tento přípravek užívá

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

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

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

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

#### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Steglujan

Nepřestávejte užívat tento lék bez rady 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 kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:**

- silná a přetrvávající bolest břicha (v oblasti žaludku), která může vystřelovat do zad, s nevolností a zvracením nebo bez nich, protože může jít o známky zánětu slinivky břišní (pankreatitidy, četnost není známa).
- 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 kterýkoli ze závažných nežádoucích účinků uvedených výše, ihned přestaňte tento lék užívat a obraťte se na lékaře.

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

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

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

- zvýšené hladiny „ketonových látek“ v moči nebo krvi
- rychlý úbytek na váze
- nevolnost nebo zvracení
- bolest břicha (žaludku)
- nadměrná žízeň
- rychlé a hluboké dýchání
- zmatenost
- neobvyklá ospalost nebo únava
- nasládlý dech, nasládlá nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu

K tomu může dojít bez ohledu na hladinu cukru v krvi. Lékař může rozhodnout, že léčbu přípravkem Steglujan dočasně nebo úplně vysadí.

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

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

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

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

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

Známkami infekce močových cest jsou:

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

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

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

Příznaky dehydratace zahrnují:

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

Dehydratace může být pravděpodobnější, pokud:

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

### **Nízký cukr v krvi (hypoglykémie)**

Hypoglykémie se může běžně objevit, pokud se Steglujan užívá samostatně nebo s jinými léky na cukrovku, které nezpůsobují hypoglykémii. Hypoglykémie může být velmi častá, pokud se Steglujan užívá s jinými léky na cukrovku, které mohou způsobit hypoglykémii (jako je inzulín nebo deriváty sulfonylmočoviny). Lékař Vám řekne, jak léčit nízký cukr v krvi a co dělat, pokud Vás postihne kterýkoli z příznaků nebo známek uvedených dále. Lékař Vám může snížit dávku inzulínu nebo jiného léku na cukrovku.

Známky a příznaky nízkého cukru v krvi mohou zahrnovat:

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

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

### **Další nežádoucí účinky zahrnují:**

#### **Velmi časté**

- vaginální (poševní) kvasinkové infekce (moučnivka)

#### **Časté**

- kvasinkové infekce penisu
- změny močení, včetně častějšího naléhavého nucení na močení, velkého objemu moči nebo močení v noci
- žízeň
- vaginální (poševní) svědění
- krevní testy mohou vykazovat změny množství močoviny v krvi
- krevní testy mohou vykazovat změny množství celkového a „špatného“ cholesterolu (nazývaného cholesterol s nízkou hustotou lipoproteinu (LDL cholesterol) - typ tuku v krvi)
- krevní testy mohou ukázat změny v množství červených krvinek v krvi (hemoglobinu)
- nadýmání
- otok rukou nebo nohou
- chřipka (při užití inzulínu (s metforminem nebo bez něj))
- bolest hlavy
- infekce horních cest dýchacích
- ucpaný nos nebo výtok z nosu a bolest v krku
- osteoartritida
- bolest rukou nebo nohou
- nevolnost / zvracení

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

- krevní testy mohou vykazovat změny týkající se funkce ledvin (jako je „kreatinin“)
- bolest břicha (v oblasti žaludku)
- průjem
- zácpa (častá v kombinaci s jinými léky)
- ospalost
- sucho v ústech

- závrat
- svědění

#### **Vzácné**

- snížení počtu krevních destiček

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

- potíže s ledvinami (někdy vyžadující dialýzu)
- bolest kloubů
- onemocnění kloubů
- bolest svalů
- bolest zad
- intersticiální plicní nemoc
- bulózní pemfigoid (typ puchýře kůže)
- vyrážka
- kopřivka
- otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, který může způsobit potíže s dýcháním nebo polykáním
- zánět krevních cév v kůži
- puchýře na kůži/olupování 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 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 ertugliflozin a sitagliptin
  - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglujan 5 mg/100 mg obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 5 mg ertugliflozinu, a monohydrát sitagliptin-fosfátu, odpovídající 100 mg sitagliptinu.
  - Jedna potahovaná tableta přípravku Steglujan 15 mg/100 mg obsahuje ertugliflozin s kyselinou pidolovou, odpovídající 15 mg ertugliflozinu, a monohydrát sitagliptin-fosfátu, odpovídající 100 mg sitagliptinu.



- Pomocnými látkami jsou:
  - Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza (E460), hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý), sodná sůl kroskarmelózy, natrium-stearyl-fumarát (E487), magnesium-steáráť (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 Al/PVC/PA/Al blistrech. Velikosti balení jsou 14, 28, 30, 84, 90 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech a 30 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **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  
 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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

#### **Norge**

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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

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

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

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

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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