

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Steglujan 5 mg/100 mg filmom obalené tablety

Steglujan 15 mg/100 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Steglujan 5 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutamovej kyseliny ertugliflozínu) a 100 mg sitagliptínu (vo forme monohydrát sitagliptíniumfosfátu).

Steglujan 15 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 15 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutamovej kyseliny ertugliflozínu) a 100 mg sitagliptínu (vo forme monohydrát sitagliptíniumfosfátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Steglujan 5 mg/100 mg filmom obalené tablety

Béžové filmom obalené tablety mandľového tvaru s rozmermi 12,0 x 7,4 mm, s označením „554“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Steglujan 15 mg/100 mg filmom obalené tablety

Hnedé filmom obalené tablety mandľového tvaru s rozmermi 12,0 x 7,4 mm, s označením „555“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

- keď metformín a/alebo sulfonylurea (SU) a jedna zložka Steglujanu neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie;
- u pacientov liečených kombináciou ertugliflozínu a sitagliptínu podávaných v samostatných tabletách.

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka je 5 mg ertugliflozínu/100 mg sitagliptínu jedenkrát denne. U pacientov, ktorí znášajú úvodnú dávku, je možné dávku zvýšiť na 15 mg ertugliflozínu/100 mg sitagliptínu jedenkrát denne, ak je potrebná dodatočná kontrola glykémie.

U pacientov liečených ertugliflozínom, ktorí začnú užívať Steglujan, môže byť dávka ertugliflozínu zachovaná.

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

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

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

Fixná kombinácia ertugliflozínu a sitagliptínu sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD) alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu. Neočakáva sa, že ertugliflozín bude u týchto pacientov účinný.

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Starší pacienti (≥ 65 rokov)*

V závislosti od veku sa neodporúča žiadna úprava dávky Steglujanu. U starších pacientov je znížená funkcia obličiek pravdepodobnejšia. Keďže abnormality funkcie obličiek sa môžu vyskytnúť po začatí liečby ertugliflozínom a je známe, že sitagliptín sa vylučuje predovšetkým obličkami, je potrebné u starších pacientov vyhodnocovať funkciu obličiek častejšie. Do úvahy sa má vziať funkcia obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8). Skúsenosť so Steglujanom u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je obmedzená.

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Všeobecné

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

### Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Po vysadení sitagliptínu (s podpornou liečbou alebo bez nej) sa pozoroval ústup pankreatitídy, boli však hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, Steglujan a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Steglujan sa nemá začať znova podávať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatnosť.

### Hypotenzia/deplécia objemu

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

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

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

### Diabetická ketoacidóza

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

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

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

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

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

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou betabuniek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným

autoimunitným diabetom u dospelých (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacientov so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatrnosťou.

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

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

#### Amputácie dolnej končatiny

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

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

#### Porucha funkcie obličiek

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

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

Sledovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

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

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

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

#### Mykotické infekcie pohlavných orgánov

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

### Infekcie močových ciest

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

### Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených sitagliptínom boli po uvedení lieku na trh hlásené závažné reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8). Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa objavil v priebehu prvých 3 mesiacov po nasadení liečby, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivenosti, liečba Steglujanom sa má prerušiť. Majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalostí a má sa začať náhradná liečba diabetu.

### Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane sitagliptínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady bulózneho pemfigoidu. Ak je podozrenie na bulózny pemfigoid, liečba Steglujanom sa má ukončiť.

### Starší pacienti

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

### Zlyhávanie srdca

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

### Laboratórne vyšetrenia moču

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

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

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Farmakokinetické liekové interakčné štúdie so Steglujanom sa neuskutočnili; takéto štúdie však boli vykonané s ertugliflozínom a sitagliptínom, jednotlivými liečivami Steglujanu.

### Ertugliflozín

#### Farmakodynamické interakcie

##### *Diuretiká*

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

### Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu

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

### Farmakokinetické interakcie

#### Účinky iných liekov na farmakokinetiku ertugliflozínu

Primárnym mechanizmom odbúravania ertugliflozínu je metabolizmus sprostredkovaný UGT1A9 a UGT2B7.

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

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

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

#### Účinky ertugliflozínu na farmakokinetiku iných liekov

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

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

### Sitagliptín

#### Farmakokinetické interakcie

#### Účinky iných liekov na sitagliptín

Sitagliptín sa primárne eliminuje nezmenený v moči a metabolizmus zohráva iba malú úlohu. Štúdie *in vitro* ukázali, že primárnym enzýmom zodpovedným za limitovaný metabolizmus sitagliptínu je CYP3A4 s spením CYP2C8.

Metabolizmus môže zohrať významnejšiu úlohu v eliminácii sitagliptínu v podmienkach ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo terminálneho štádia ochorenia obličiek (ESRD). Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibítory CYP3A4 (ako sú ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycín) môžu zmeniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD. Interakčné štúdie uskutočnené u pacientov s diabetom 2. typu alebo u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že metformín a cyklosporín nemali žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku sitagliptínu.

#### Účinky sitagliptínu na iné lieky

V štúdiách liekových interakcií nemal sitagliptín klinicky významné účinky na farmakokinetiku nasledujúcich liečiv: metformín, rosiglitazón, glyburid, simvastatín, warfarín a perorálne kontraceptíva.

*Digoxín*: Sitagliptín mal malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu. Po podávaní 0,25 mg digoxínu súbežne so 100 mg sitagliptínu denne po dobu 10 dní sa plazmatická AUC digoxínu zvýšila priemerne o 11 % a plazmatická  $C_{max}$  priemerne o 18 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávky

digoxínu. Pacienti s rizikom digoxínovej toxicity však majú byť na ňu sledovaní, ak sa sitagliptín a digoxín podávajú súbežne.

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

##### Gravidita

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

##### Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa prítomnosti Steglujanu alebo jeho jednotlivých zložiek v ľudskom mlieku, účinkov na dojčené dieťa alebo účinkov na tvorbu mlieka. Štúdie na dojčiacich zvieratách sa s kombináciou zložiek Steglujanu neuskutočnili. Ertugliflozín a sitagliptín sú prítomné v mlieku dojčiacich potkanov. Ertugliflozín spôsobil účinky u mláďat dojčiacich potkanov.

Farmakologicky sprostredkované účinky sa pozorovali u mláďat potkanov liečených ertugliflozínom (pozri časť 5.3). Keďže k dozrievaniu obličiek u ľudí dochádza *in utero* a počas prvých 2 rokov života, kedy môže dôjsť k expozícii počas dojčenia, riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Steglujan sa nemá používať počas dojčenia.

##### Fertilita

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

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

Steglujan nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov však treba zobrať do úvahy, že pri používaní sitagliptínu boli hlásené závrat a somnolencia. Pacientov je navyše potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie, keď sa Steglujan používa v kombinácii s inzulínom alebo liečivami stimulujúcimi sekréciu inzulínu a na zvýšené riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu ako je posturálny závrat (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

##### Ertugliflozín a sitagliptín

Bezpečnosť súbežne podávaného ertugliflozínu a sitagliptínu sa hodnotila u 990 pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených 26 týždňov v troch štúdiách: vo faktoriálnej štúdii ertugliflozínu 5 mg alebo 15 mg v kombinácii so sitagliptínom 100 mg jedenkrát denne v porovnaní s jednotlivými zložkami, v placebom kontrolovanej štúdii s ertugliflozínom 5 mg alebo 15 mg ako prídavnej liečby k sitagliptínu 100 mg a metformínu jedenkrát denne a v placebom kontrolovanej štúdii so začiatočnou liečbou ertugliflozínom 5 mg alebo 15 mg jedenkrát denne v kombinácii so sitagliptínom 100 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1). Výskyt a druhy nežiaducich reakcií v týchto troch štúdiách boli podobné nežiaducim reakciám pozorovaným pri ertugliflozíne a sú popísané v tabuľke 1. V týchto troch skúšaniach, ktoré zahŕňali sitagliptín, neboli zistené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie v porovnaní s tromi placebom kontrolovanými štúdiami s ertugliflozínom (pozri nižšie).

##### Ertugliflozín

##### *Združený súbor placebom kontrolovaných skúšaní*

Primárne hodnotenie bezpečnosti bolo vykonané v združenom súbore troch 26-týždňových placebom kontrolovaných skúšaní. Ertugliflozín sa používal vo forme monoterapie v jednom skúšaní a ako prídavná liečba v dvoch skúšaniach (pozri časť 5.1). Tieto údaje odrážajú expozíciu ertugliflozínu



u 1 029 pacientov s priemernou dĺžkou trvania expozície približne 25 týždňov. Pacienti dostávali ertugliflozín 5 mg (N = 519), ertugliflozín 15 mg (N = 510) alebo placebo (N = 515) jedenkrát denne.

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

#### Sitagliptín

Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti. Pri kombinácii so sulfonylureou (4,7 %-13,8 %) a inzulínom (9,6 %) sa hlásila hypoglykémia (pozri časť 4.4).

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté	vulvovaginálna mykotická infekcia a iné mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov <sup>*,†,1</sup>
Časté	kandidová balanitída a iné mykotické infekcie mužských pohlavných orgánov <sup>*,†,1</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé	trombocytopénia <sup>2</sup>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Neznáme	reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí <sup>*,a,2</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	hypoglykémia <sup>*,†,1,2</sup>
Zriedkavé	diabetická ketoacidóza <sup>*,†,1</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	bolesť hlavy <sup>2</sup>
Menej časté	závrat <sup>2</sup>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Neznáme	intersticiálne ochorenie pľúc <sup>a,2</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Menej časté	zápcha <sup>2</sup>
Neznáme	vracanie <sup>a,2</sup>
Neznáme	akútna pankreatitída <sup>a,*,b,2</sup>
Neznáme	hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnymi následkami alebo bez nich <sup>*,a,2</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté	pruritus <sup>a,2</sup>
Neznáme	angioedém <sup>a,*,2</sup>
Neznáme	vyrážka <sup>a,*,2</sup>
Neznáme	urtikária <sup>a,*,2</sup>
Neznáme	kožná vaskulitída <sup>a,*,2</sup>
Neznáme	exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu <sup>a,*,2</sup>
Neznáme	bulózny pemfigoid <sup>a,*,2</sup>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme	artralgia <sup>a,2</sup>
Neznáme	myalgia <sup>a,2</sup>
Neznáme	bolesť chrbta <sup>a,2</sup>
Neznáme	artropatia <sup>a,2</sup>
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	deplécia objemu <sup>*,†,1</sup>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté	zvýšené vylučovanie moču <sup>*,1</sup>
Menej časté	dyzúria <sup>1</sup> , zvýšená hladina kreatinínu v krvi/znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie <sup>†,1</sup>
Neznáme	porucha funkcie obličiek <sup>a,2</sup>
Neznáme	akútne zlyhanie obličiek <sup>a,2</sup>
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté	vulvovaginálny pruritus <sup>1</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	

Časté	smäd <sup>§,1</sup>
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté	zmenená hladina tukov v sére <sup>¶,1</sup> , zvýšená hladina hemoglobínu <sup>**1</sup> , zvýšená hladina BUN <sup>¶¶1</sup>

Nežiaduce reakcie pri ertugliflozine.

<sup>2</sup> Nežiaduce reakcie pri sitagliptine.

\* Pozri časť 4.4.

† Ďalšie informácie pozri v podčastiach nižšie.

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

§ Zahŕňa: smäd a polydipsiu.

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

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

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

<sup>a</sup> Nežiaduce reakcie boli identifikované počas sledovania po uvedení lieku na trh.

<sup>b</sup> Pozri nižšie štúdiu kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS.

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Deplécia objemu (ertugliflozín)

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

### Hypoglykémia (ertugliflozín)

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

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

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

### Diabetická ketoacidóza (ertugliflozín)

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

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

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

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

### Mykotické infekcie pohlavných orgánov (ertugliflozín)

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

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

### Sitagliptín

Okrem nežiaducich reakcií popísaných vyššie v tabuľke, nežiaduce účinky, hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liečbou a vyskytujúce sa aspoň v 5 % a častejšie u pacientov liečených sitagliptínom, zahŕňali infekciu horných dýchacích ciest a nazofaryngitídu. Ďalšie nežiaduce účinky, hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liečbou, ktoré sa vyskytli častejšie u pacientov liečených sitagliptínom (nedosahujúce hodnotu 5 %, ale vyskytujúce sa s incidenciou > 0,5 % vyššou v skupine so sitagliptínom ako v kontrolnej skupine), zahŕňali osteoartrózu a bolesť v končatine.

Niektoré nežiaduce reakcie sa pozorovali častejšie v štúdiách kombinovaného používania sitagliptínu s inými antidiabetickými liekmi, v porovnaní so štúdiami sitagliptínu v monoterapii. Tieto reakcie zahŕňali hypoglykémii (frekvencia veľmi časté v kombinácii so sulfonylureou a metformínom), chrípku (časté s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)), nauzeu a vracanie (časté s metformínom), plynatosť (časté s metformínom alebo pioglitazónom), zápchu (časté v kombinácii so sulfonylureou a metformínom), periférny edém (časté s pioglitazónom alebo v kombinácii s pioglitazónom a metformínom), somnolenciu a hnačku (menej časté s metformínom) a sucho v ústach (menej časté s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)).

### *TECOS (Skúšanie hodnotiace kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne; The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)*

Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti so sitagliptínom (TECOS) zahŕňala 7 332 pacientov liečených sitagliptínom, 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat). Obidve liečby sa pridali k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA<sub>1c</sub> a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo.

V populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo sulfonylureu, výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulín a/alebo sulfonylureu bol výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 1,0 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,7 %. Výskyt potvrdených udalostí pankreatitídy bol u pacientov užívajúcich sitagliptín 0,3 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,2 %.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa Steglujanom použite zvyčajné podporné opatrenia (napr. odstráňte nevstrebávaný liek z gastrointestinálneho traktu, použite klinické sledovanie vrátane elektrokardiogramu a nasadte podpornú liečbu) na základe klinického stavu pacienta.

#### Ertugliflozín

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

#### Sitagliptín

Počas kontrolovaných klinických skúšaní u zdravých osôb sa podávali jednorazové dávky sitagliptínu až do 800 mg. V jednej štúdií pri dávke 800 mg sitagliptínu sa pozorovalo minimálne predĺženie QTc, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné. V klinických štúdiách nie sú žiadne skúsenosti s dávkami vyššími ako 800 mg. V štúdiách I. fázy s opakovanými dávkami sa pri sitagliptíne v dávkach do 600 mg denne podávaných po dobu do 10 dní, ani v dávkach 400 mg denne podávaných po dobu do 28 dní nepozorovali žiadne s dávkou súvisiace klinické nežiaduce reakcie.

Sitagliptín je mierne dialyzovateľný. V klinických štúdiách bolo približne 13,5 % dávky odstránenej po 3- až 4-hodinovej hemodialýze. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť predĺženie hemodialýzy. Nie je známe, či je sitagliptín dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych liečiv znižujúcich hladiny glukózy v krvi, ATC kód: A10BD24

#### Mechanizmus účinku

Steglujan predstavuje kombináciu dvoch antihyperglykemických látok s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: inhibítor SGLT2 ertugliflozín a inhibítor DPP-4 sitagliptíniumfosfát.

#### Ertugliflozín

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

### Sitagliptín

Sitagliptín je člen skupiny perorálnych antihyperglykemických látok nazývaných inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšenie kontroly glykémie pozorované pri tomto lieku môže byť sprostredkované zvýšením hladín aktívnych inkretínových hormónov. Inkretínové hormóny vrátane glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) a glukózo-dependného inzulínotropného polypeptidu (GIP) sa uvoľňujú črevom počas dňa a hladiny sa zvyšujú v odpovedi na jedlo. Inkretíny sú súčasťou endogénneho systému zapojeného do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Keď sú koncentrácie glukózy v krvi normálne alebo zvýšené, GLP-1 a GIP zvyšujú syntézu a uvoľňovanie inzulínu z pankreatických beta buniek intracelulárnymi signálnymi dráhami zahŕňajúcimi cyklický AMP. Liečba s GLP-1 alebo s inhibítormi DPP-4 na zvieracích modeloch diabetu 2. typu preukázala zlepšenie odpovede beta buniek na glukózu a stimuláciu biosyntézy a uvoľňovania inzulínu. Pri vyšších hladinách inzulínu sa zvyšuje vychyťávanie glukózy tkanivami. GLP-1 navyše znižuje sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek. Znížené koncentrácie glukagónu spolu s vyššími hladinami inzulínu vedú k zníženiu tvorby hepatálnej glukózy, čo vedie k zníženiu hladín glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP sú závislé od glukózy, teda keď je koncentrácia glukózy v krvi nízka, stimulácia uvoľňovania inzulínu a potlačanie sekrécie glukagónu prostredníctvom GLP-1 sa nepozoruje. Pri GLP-1 aj GIP je stimulácia sekrécie inzulínu zvýšená, keď glukóza stúpne nad normálne koncentrácie. Ďalej, GLP-1 neoslabuje normálnu glukagónovú odpoveď na hypoglykémii. Aktivita GLP-1 a GIP je obmedzená enzýmom DPP-4, ktorý rýchlo hydrolyzuje inkretínové hormóny na inaktívne látky. Sitagliptín zabraňuje hydrolyze inkretínových hormónov enzýmom DPP-4, dôsledkom čoho zvyšuje plazmatické koncentrácie aktívnych foriem GLP-1 a GIP. Zvyšovaním hladiny aktívnych inkretínov sitagliptín zvyšuje uvoľňovanie inzulínu a znižuje hladiny glukagónu v závislosti od glukózy. U pacientov s diabetom 2. typu s hyperglykémiiou viedli tieto zmeny v hladinách inzulínu a glukagónu k zníženiu hemoglobínu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) a zníženiu koncentrácií glukózy nalačno a po jedle. Od glukózy závislý mechanizmus sitagliptínu sa líši od mechanizmu sulfonylureí, ktoré zvyšujú sekréciu inzulínu, aj keď sú hladiny glukózy nízke, a môžu u pacientov s diabetom 2. typu a u zdravých osôb viesť k hypoglykémii. Sitagliptín je silný a vysoko selektívny inhibítor enzýmu DPP-4 a pri terapeutických koncentráciách neinhibuje blízko príbuzné enzýmy DPP-8 alebo DPP-9.

V dvojdnovej štúdiu u zdravých osôb zvýšil samotný sitagliptín koncentrácie aktívneho GLP-1, kým samotný metformín zvýšil koncentrácie aktívneho a celkového GLP-1 v podobnom rozsahu. Súbežné podanie sitagliptínu a metformínu malo aditívny účinok na koncentrácie aktívneho GLP-1. Sitagliptín, ale nie metformín, zvýšil koncentrácie aktívneho GIP.

### Farmakodynamické účinky

#### Ertugliflozín

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

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

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Ertugliflozín v kombinácii so sitagliptínom*

Účinnosť a bezpečnosť ertugliflozínu v kombinácii so sitagliptínom sa skúmali v 3 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom alebo aktívnym komparátorom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 zahŕňajúcich 1 985 pacientov s diabetom 2. typu. Rasové rozdelenie pacientov v rámci týchto troch štúdií bolo 72,9 % až 90,4 % belochov, 0,0 % až 20,3 % aziatov, 1,9 % až 4,5 % černochoch a 4,8 % až 5,4 % ostatných. Hispánski a latinskoamerickí pacienti tvorili 15,6 % až 36,1 % populácie. Priemerný vek pacientov v týchto 3 štúdiách sa pohyboval od 55,1 do 59,1 rokov

(rozmedzie 21 rokov až 85 rokov). V rámci týchto troch štúdií bolo 16,2 % až 29,9 % pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov a 2,3 % až 2,8 % vo veku  $\geq 75$  rokov.

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

**Tabuľka 2: Výsledky v 26. týždni z faktoriálnej štúdie ertugliflozínu a sitagliptínu ako prídavnej kombinovanej liečby s metformínom v porovnaní so samostatne podávanými jednotlivými liečivami\***

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

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

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

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

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

*Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom a sitagliptínom*

Celkovo 463 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom ( $\geq 1 500$  mg/deň) a sitagliptínom 100 mg jedenkrát denne sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, 26-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu. Pacienti boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placebo jedenkrát denne ako doplnok k pokračujúcej základnej liečbe metformínom a sitagliptínom (pozri tabuľku 3).

**Tabuľka 3: Výsledky v 26. týždni zo štúdie ertugliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s metformínom a sitagliptínom\***

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

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

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

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

#### *Kombinovaná liečba ertugliflozínom a sitagliptínom*

Celkovo 291 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných diétou a cvičením sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej, 26-týždňovej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu v kombinácii so sitagliptínom. Títo pacienti, ktorí nedostávali žiadnu základnú antihyperglykemickú liečbu, boli randomizovaní na podávanie ertugliflozínu 5 mg alebo ertugliflozínu 15 mg v kombinácii so sitagliptínom (100 mg) alebo placeba jedenkrát denne (pozri tabuľku 4).

**Tabuľka 4: Výsledky v 26. týždni zo štúdie kombinovanej liečby ertugliflozínu a sitagliptínu\***

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

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

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

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

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

#### *Plazmatická hladina glukózy nalačno*

V troch placebom kontrolovaných štúdiách viedol ertugliflozín k štatisticky významným zníženiam plazmatických hladín glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG). Zníženia FPG upravené s ohľadom na placebo boli 1,92 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 2,44 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg



vo forme monoterapie, 1,48 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 2,12 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg ako prídavnej liečby k metformínu a 1,40 mmol/l pre ertugliflozín 5 mg a 1,74 mmol/l pre ertugliflozín 15 mg ako prídavnej liečby k metformínu a sitagliptínu.

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

#### *Účinnosť u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq 10$ %*

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

#### *Hladina glukózy po jedle*

Pri použití v monoterapii viedol ertugliflozín 5 mg a 15 mg k štatisticky významným zníženiam hladiny glukózy po jedle (post-prandial glucose, PPG) po 2 hodinách upraveným s ohľadom na placebo v hodnote 3,83 mmol/l a 3,74 mmol/l.

Kombinácia ertugliflozínu 5 mg so sitagliptínom a kombinácia ertugliflozínu 15 mg so sitagliptínom viedla k štatisticky významným zníženiam PPG po 2 hodinách upraveným s ohľadom na placebo v hodnote 3,46 mmol/l a 3,87 mmol/l.

#### *Tlak krvi*

Po 26 týždňoch liečby viedla kombinácia ertugliflozínu 5 mg alebo 15 mg a sitagliptínu 100 mg k štatisticky významným zníženiam systolického tlaku krvi (systolic blood pressure, SBP) v porovnaní so samotným sitagliptínom (-2,8 mmHg pre E5/S100 a -3,0 mmHg pre E15/S100) alebo placebom (-4,4 mmHg pre E5/S100 a -6,4 mmHg pre E15/S100). Okrem toho, pri pridaní k základnej liečbe metformínom a sitagliptínom viedol ertugliflozín 5 mg k štatisticky významnému zníženiu SBP upravenému s ohľadom na placebo o 2,9 mmHg a ertugliflozín 15 mg k štatisticky významnému zníženiu SBP upravenému s ohľadom na placebo o 3,9 mmHg.

#### *Analýza podskupín*

U pacientov s diabetom 2. typu liečených ertugliflozínom v kombinácii so sitagliptínom bolo zlepšenie HbA1c podobné medzi skupinami definovanými na základe veku, pohlavia, rasy a dĺžky trvania diabetes mellitus 2. typu.

#### *TECOS štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti*

TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) s HbA1c  $\geq 6,5$  až 8,0 % so stanoveným KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA1c a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Populácia štúdie zahŕňala 2 004 pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Počas trvania štúdie bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA1c medzi skupinou užívajúcou sitagliptín a skupinou užívajúcou placebo 0,29 % (0,01), 95% IS (-0,32; -0,27); p  $< 0,001$ . Primárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnnej mozgovej

príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárnej kombinácie; úmrtnosť z akejkoľvek príčiny; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho zlyhania srdca.

Po mediáne sledovania 3 roky, sitagliptín pridaný k bežnej starostlivosti, nezvýšil riziko hlavných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí alebo riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca v porovnaní s bežnou starostlivosťou bez sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu (pozri tabuľku 5).

**Tabuľka 5: Hodnoty zložených kardiovaskulárnych výsledkov a kľúčových sekundárnych výsledkov**

	Sitagliptín 100 mg		Placebo		Pomer rizika (95% IS)	Hodnota p <sup>†</sup>
	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*		
<b>Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)</b>						
<b>Počet pacientov</b>	7 332		7 339			
<b>Primárny zložený cieľový ukazovateľ</b> (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
<b>Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ</b> (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
<b>Sekundárny výsledok</b>						
Kardiovaskulárne úmrtie	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Infarkt myokardu (fatálny a nefatálny)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\*Výskyt na 100 pacientorokov je vypočítaný ako  $100 \times (\text{celkový počet pacientov s } \geq 1 \text{ udalosťou počas hodnoteného obdobia expozície na celkový počet pacientorokov počas obdobia sledovania})$ .

<sup>†</sup>Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa regiónu. Pre zložené cieľové ukazovatele hodnoty p zodpovedajú testu neinferiority so snahou dokázať, že pomer rizika je menší ako 1,3. Pre všetky ostatné cieľové ukazovatele hodnoty p zodpovedajú testu rozdielov v pomere rizika.

<sup>‡</sup>Analýza hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca bola upravená na základe východiskovej anamnézy zlyhania srdca.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií Steglujanu vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Steglujan

Preukázalo sa, že Steglujan je bioekvivalentný súbežnému podaniu zodpovedajúcich dávok tabliet ertugliflozínu a sitagliptínu.

Pri podaní Steglujanu sú účinky jedla s vysokým obsahom tuku na farmakokinetiku ertugliflozínu a sitagliptínu porovnateľné s účinkami pozorovanými pri podaní oddelene v jednotlivých tabletkách.

Podanie Steglujanu s jedlom znížilo  $C_{\max}$  ertugliflozínu o 29 % a nemalo významný vplyv na  $AUC_{\text{inf}}$  ertugliflozínu alebo na  $AUC_{\text{inf}}$  a  $C_{\max}$  sitagliptínu.

## Ertugliflozín

### Všeobecný úvod

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

### Absorpcia

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

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

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

### Distribúcia

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

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Priemerný systémový plazmatický klírens po intravenózne dávke 100 µg bol 11 l/hod. Priemerný polčas eliminácie u pacientov s diabetom 2. typu s normálnou funkciou obličiek bol odhadnutý na 17 hodín na základe analýzy populačnej farmakokinetiky. Po podaní perorálneho roztoku [<sup>14</sup>C]-ertugliflozínu zdravým osobám sa približne 41 % rádioaktivity súvisiacej s liekom vylúčilo stolicou a 50 % močom. Len 1,5 % podanej dávky sa vylúčilo vo forme nezmeneného ertugliflozínu močom a 34 % vo forme nezmeneného ertugliflozínu stolicou, čo je pravdepodobne v dôsledku vylučovania glukuronidových metabolitov žlčou a následnej hydrolýzy na materskú zlúčeninu.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Porucha funkcie obličiek*

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

### *Porucha funkcie pečene*

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

### *Pediatrická populácia*

U pediatrických pacientov sa nevykonali žiadne štúdie s ertugliflozínom.

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

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

## Sitagliptín

### Absorpcia

Po perorálnom podaní 100-mg dávky zdravým osobám sa sitagliptín rýchlo absorboval, pričom k maximálnym plazmatickým koncentráciám (medián  $T_{\max}$ ) došlo 1 až 4 hodiny po podaní dávky. Priemerná plazmatická AUC sitagliptínu bola 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ,  $C_{\max}$  bola 950 nM. Absolútna biologická dostupnosť sitagliptínu je približne 87 %. Vzhľadom na to, že súbežné podanie sitagliptínu s jedlom obsahujúcim vysoké množstvo tukov nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku, môže sa Steglujan podávať s jedlom alebo bez jedla.

Plazmatická AUC sitagliptínu stúpala úmerne dávke. Dávková proporcionalita sa nestanovila pre  $C_{\max}$  a  $C_{24\text{h}}$  ( $C_{\max}$  sa zvýšila viac než úmerne dávke a  $C_{24\text{h}}$  sa zvýšila menej než úmerne dávke).

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní jednorazovej 100-mg intravenózne dávky sitagliptínu zdravým osobám je približne 198 litrov. Frakcia sitagliptínu reverzibilne viazaná na plazmatické bielkoviny je nízka (38 %).

### Biotransformácia

Sitagliptín sa primárne eliminuje nezmenený v moči a metabolizmus je menej dôležitá cesta. Približne 79 % sitagliptínu sa vylúči nezmenených v moči.

Po perorálnej dávke [ $^{14}\text{C}$ ] sitagliptínu sa približne 16 % rádioaktivity vylúčilo vo forme metabolitov sitagliptínu. Šesť metabolitov bolo zistených v stopových množstvách a nepredpokladá sa, že by prispievali k plazmatickej DPP-4 inhibičnej aktivite sitagliptínu. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavný enzým zodpovedný za limitovaný metabolizmus sitagliptínu bol CYP3A4, s prispením CYP2C8.

Údaje *in vitro* preukázali, že sitagliptín nie je inhibítorom CYP izoenzýmov CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 alebo 2B6 a nie je induktorom CYP3A4 a CYP1A2.

### Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [<sup>14</sup>C]-sitagliptínu zdravým osobám sa približne 100 % podanej rádioaktivity eliminovalo v stolici (13 %) alebo v moči (87 %) počas jedného týždňa po podaní dávky. Zjavný terminálny  $t_{1/2}$  po podaní 100-mg perorálnej dávky sitagliptínu bol približne 12,4 hodín. Sitagliptín sa iba minimálne kumuluje pri viacnásobných dávkach. Renálny klírens bol približne 350 ml/min.

Eliminácia sitagliptínu sa uskutočňuje primárne prostredníctvom renálneho vylučovania a zahŕňa aktívnu tubulárnu sekréciu. Sitagliptín je substrátom pre ľudský organický aniónový transportér-3 (hOAT-3), ktorý sa môže zúčastňovať na renálnej eliminácii sitagliptínu. Klinický význam hOAT-3 pri transporte sitagliptínu nebol stanovený. Sitagliptín je tiež substrátom P-gp, ktorý sa tiež môže zúčastňovať na sprostredkovaní renálnej eliminácie sitagliptínu. Cyklosporín, inhibítor P-gp, však neznižuje renálny klírens sitagliptínu. Sitagliptín nie je substrátom transportérov OCT2, OAT1 alebo PEPT1/2. *In vitro* sitagliptín v terapeuticky relevantných plazmatických koncentráciách neinhiboval transport sprostredkovaný OAT3 ( $IC_{50}$ =160  $\mu$ M) alebo P-gp (až do 250  $\mu$ M). V klinickej štúdií mal sitagliptín malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorom P-gp.

### Liekové interakcie

So Steglujanom a inými liekmi sa nevykonali žiadne štúdie liekových interakcií, takéto štúdie sa však uskutočnili s jednotlivými liečivami.

### Hodnotenie ertugliflozínu *in vitro*

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

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

### Hodnotenie sitagliptínu *in vitro*

Údaje *in vitro* naznačujú, že sitagliptín neinhibuje ani neindukuje izoenzyémy CYP450. V klinických štúdiách sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív a poskytol *in vivo* dôkaz o slabej tendencii k spôsobeniu interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a OCT. Sitagliptín môže byť miernym inhibítorom P-gp *in vivo*.

Transportné štúdie *in vitro* preukázali, že sitagliptín je substrátom pre P-gp a OAT3. Transport sitagliptínu sprostredkovaný OAT3 bol *in vitro* inhibovaný probenecidom, hoci riziko klinicky významných interakcií sa považuje za nízke. Súbežné podanie inhibítorov OAT3 sa *in vivo* nehodnotilo.

### Charakteristika u pacientov

Farmakokinetika sitagliptínu bola vo všeobecnosti podobná u zdravých osôb a u pacientov s diabetom 2. typu.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s normálnou funkciou obličiek má metabolizmus, vrátane metabolizmu cez CYP3A4, iba malú úlohu pri klírense sitagliptínu. Metabolizmus môže zohrávať významnejšiu úlohu pri eliminácii sitagliptínu pri ťažkej poruche funkcie obličiek alebo pri terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD).

V porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami bola plazmatická AUC sitagliptínu zvýšená iba mierne u pacientov s GFR  $\geq 45$  až  $< 90$  ml/min. Vzhľadom na to, že zvýšenia tohto rozsahu nie sú klinicky významné, nie je u týchto pacientov potrebná úprava dávkovania.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $\leq 9$ ) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $> 9$ ) nie je žiadna klinická skúsenosť. Vzhľadom na to, že sa sitagliptín vylučuje primárne obličkami, nepredpokladá sa, že by ťažká porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu.

#### *Starší pacienti*

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku. Vychádzajúc z farmakokinetickej analýzy údajov populácie 1. a 2. fázy vek nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu. Staršie osoby (65 až 80 rokov) mali približne o 19 % vyššie plazmatické koncentrácie sitagliptínu v porovnaní s mladšími osobami.

#### *Pediatrická populácia*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie so sitagliptínom u pediatrických pacientov.

#### *Charakteristika iných pacientov*

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od pohlavia, rasy alebo indexu telesnej hmotnosti (body mass index, BMI). Tieto charakteristiky nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu vychádzajúc z kompozitnej analýzy farmakokinetických údajov 1. fázy a z analýzy farmakokinetických údajov populácie 1. a 2. fázy.

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

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

#### Ertugliflozín

##### Všeobecná toxicita

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

##### Karcinogenéza

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u myší sa ertugliflozín podával perorálnou sondou do žalúdka v dávkach 5, 15 a 40 mg/kg/deň. Neobjavili sa žiadne neoplastické nálezy súvisiace s ertugliflozínom pri dávkach až do 40 mg/kg/deň (približne 41-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň na základe AUC). V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov sa ertugliflozín podával perorálnou sondou do žalúdka v dávkach 1,5, 5 a 15 mg/kg/deň. Neoplastické nálezy súvisiace

s ertugliflozínom zahŕňali zvýšený výskyt benígneho adrenálneho medulárneho feochromocytómu u samcov potkanov pri 15 mg/kg/deň. Tento nález sa pripisoval malabsorpcii uhľohydrátov vedúcej k zmenenej homeostáze vápnika a nepovažoval sa za významný pre riziko u ľudí. Hladina bez pozorovaného účinku (no-observed-effect level, NOEL) pre neopláziu bola 5 mg/kg/deň (približne 16-násobok neviazanej expozície u ľudí pri MRHD 15 mg/deň).

#### Mutagenéza

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

#### Reprodukčná toxikológia

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

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

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

#### Sitagliptín

U hlodavcov sa pozorovala renálna a hepatálna toxicita pri systémových expozičných hodnotách 58-krát vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí, pričom najvyššia neúčinná hladina bola zistená pri 19-násobku expozičnej hladiny u ľudí. Pri expozíciách 67-krát vyšších ako sú klinické expozičné hladiny, sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom najvyššia neúčinná hladina pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie u potkanov. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. Prechodné fyzické príznaky súvisiace s liečbou, z ktorých niektoré poukazovali na nervovú toxicitu, napr. dýchanie s otvorenými ústami, slinenie, vracanie bielej peny, ataxia, triaška, znížená aktivita a/alebo zhrbený postoj, sa pozorovali u psov pri expozičných hladinách približne 23-násobne vyšších, ako je klinická expozícia. Okrem toho sa histologicky zistila veľmi mierna až mierna degenerácia kostrových svalov pri dávkach vedúcich k systémovým expozíciám približne 23-násobne vyšším, ako je expozičná hladina u ľudí. Zistilo sa, že najvyššia neúčinná hladina pre tieto nálezy je 6-násobok klinickej expozičnej hladiny.

V predklinických štúdiách sa nepreukázala genotoxicita sitagliptínu. Sitagliptín nebol karcinogénny u myši. U potkanov došlo k zvýšenej incidencii hepatálnych adenómov a karcinómov pri systémových expozičných hladinách 58-násobne vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí. Keďže sa zistilo, že hepatotoxicita koreluje s indukciou hepatálnej neoplázie u potkanov, táto zvýšená incidencia hepatálnych tumorov u potkanov bola pravdepodobne následkom chronickej hepatálnej toxicity pri

tejto vysokej dávke. Vzhľadom na vysoké bezpečnostné rozpätie (19-násobok pri najvyššej neúčinnnej hladine) sa tieto neoplastické zmeny nepovažujú za významné v prípade ľudí.

Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov a samíc potkanov, ktorým bol sitagliptín podaný pred a počas párenia.

V pre-/postnatálnej vývojovej štúdií uskutočnenej na potkanoch sa nezistili žiadne nežiaduce účinky sitagliptínu.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali v súvislosti s liečbou mierne zvýšenie výskytu fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplastické a zvlnené rebrá) u potomkov potkanov vystavených systémovým expozičným hladinám vyšším, ako je 29-násobok expozičných hladín u ľudí. Tehotenská toxicita sa pozorovala u králikov pri viac ako 29-násobku expozičných hladín u ľudí. Vzhľadom na vysoké bezpečnostné rozpätie tieto zistenia nepoukazujú na významné riziko pre ľudskú reprodukciu. Sitagliptín sa do značnej miery vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pomer mlieko/plazma: 4:1).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)  
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearylfumaran sodný (E487)  
stearan horečnatý(E470b)

#### Obal tablety

hypromelóza (E464)  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)  
karnaubský vosk (E903)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Al/PVC/PA/Al blistre

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.



## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### Steglujan 5 mg/100 mg filmom obalené 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 filmom obalené 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. marca 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

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

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

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

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

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

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

**ŠKATUĽA PRE STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglujan 5 mg/100 mg filmom obalené tablety  
ertugliflozín/sitagliptín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutamovej kyseliny ertugliflozínu)  
a 100 mg sitagliptínu (vo forme monohydrát sitagliptíniumfosfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

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

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/18/1266/001 (14 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/002 (28 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/003 (30 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/004 (30 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/18/1266/005 (84 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/006 (90 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/013 (98 filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Steglujan 5 mg/100 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER PRE STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglujan 5 mg/100 mg tablety  
ertugliflozín/sitagliptín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MSD

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



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

**ŠKATUĽA PRE STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglujan 15 mg/100 mg filmom obalené tablety  
ertugliflozín/sitagliptín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 15 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutamovej kyseliny ertugliflozínu) a 100 mg sitagliptínu (vo forme monohydrát sitagliptíniumfosfátu).

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

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

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/18/1266/007 (14 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/008 (28 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/009 (30 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/010 (30 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/18/1266/011 (84 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/012 (90 filmom obalených tabliet)  
EU/1/18/1266/014 (98 filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Steglujan 15 mg/100 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER PRE STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Steglujan 15 mg/100 mg tablety  
ertugliflozín/sitagliptín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MSD

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Steglujan 5 mg/100 mg filmom obalené tablety Steglujan 15 mg/100 mg filmom obalené tablety ertugliflozín/sitagliptín

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

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

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

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

#### **Čo je Steglujan**

Steglujan obsahuje dve liečivá, ertugliflozín a sitagliptín.

- Ertugliflozín patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2).
- Sitagliptín patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4).

#### **Na čo sa Steglujan používa**

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

#### **Ako Steglujan účinkuje**

- Ertugliflozín účinkuje tak, že blokuje bielkovinu SGLT2 vo vašich obličkách. To spôsobuje, že sa cukor v krvi vylúči vašim močom.
- Sitagliptín pomáha zvýšiť hladiny inzulínu tvoreného po jedle a znižuje množstvo cukru tvoreného organizmom.

#### **Čo je cukrovka 2. typu**

Cukrovka 2. typu je ochorenie, pri ktorom vaše telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu, alebo inzulín, ktorý sa vo vašom tele vytvorí, neúčinkuje tak, ako by mal. Vo vašom tele sa môže tiež

vytvárať príliš veľa cukru. Keď sa tak stane, cukor (glukóza) sa hromadí v krvi. To môže viesť k závažným zdravotným problémom ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a slabé prekrvenie.

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

### Neužívajte Steglujan

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

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Steglujan a počas užívania Steglujanu sa obráťte na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte problémy s obličkami,
- máte alebo ste mali kvasinkové infekcie pošvy alebo pohlavného údu,
- ste niekedy mali závažné ochorenie srdca alebo ste mali cievnu mozgovú príhodu,
- máte alebo ste mali ochorenie pankreasu (ako je pankreatitída)
- máte cukrovku 1. typu. Steglujan sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia,
- užívate iné lieky na cukrovku; existuje väčšia pravdepodobnosť, že sa u vás pri užívaní určitých liekov vyskytne nízka hladina cukru v krvi,
- u vás môže existovať riziko nedostatku tekutín (napríklad ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču [diuretiká] alebo znižujú krvný tlak alebo ak máte viac ako 65 rokov). Opýtajte sa na možnosti ako predchádzať strate tekutín,
- máte alebo ste mali žlčové kamene, závislosť od alkoholu alebo veľmi vysoké hladiny triglyceridov (typ tukov) v krvi. Tieto zdravotné stavy môžu zvýšiť možnosť vzniku pankreatitídy (pozri časť 4)
- sa u vás objaví rýchly úbytok telesnej hmotnosti, pocit nevoľnosti alebo vracanie, bolesť žalúdka, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajná spavosť alebo únava, sladkastý zápach dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu, okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ - problému, ktorý sa u vás môže objaviť pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketolátok“ vo vašom moči alebo krvi, pozorovaných vo výsledkoch vyšetrení. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy sa môže zvýšiť pri dlhodobom hladovaní, nadmernej konzumácii alkoholu, strate tekutín, náhlych zníženíach dávky inzulínu alebo vyššej potrebe inzulínu z dôvodu veľkého chirurgického zákroku alebo závažného ochorenia.
- ste podstúpili amputáciu dolnej končatiny.

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

U pacientov, ktorí užívali sitagliptín, boli hlásené prípady zápalu pankreasu (pankreatitídy) (pozri časť 4).

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

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

### **Hladina glukózy v moči**

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

### **Deti a dospelávajúci**

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

### **Iné lieky a Steglujan**

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

Svojmu lekárovi povedzte najmä:

- ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká),
- ak užívate iné lieky, ktoré znižujú množstvo cukru vo vašej krvi ako je inzulín alebo lieky, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy,
- ak užívate digoxín (liek používaný na liečbu nepravidelného srdcového rytmu a iných problémov so srdcom). Ak užívate digoxín spolu so Steglujanom, môže byť potrebné skontrolovať hladinu digoxínu vo vašej krvi.

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

### **Tehotenstvo a dojčenie**

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

Nie je známe, či môže Steglujan uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Ak ste tehotná, Steglujan neužívajte.

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

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

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní sitagliptínu však boli hlásené závrat a ospalosť, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak počas užívania Steglujanu pociťujete závrat, nevedte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Užívanie tohto lieku v kombinácii s inzulínom alebo liekmi, ktoré zvyšujú uvoľňovanie inzulínu z podžalúdkovej žľazy, môže spôsobiť príliš veľký pokles hladín cukru v krvi (hypoglykémia), ktorý môže vyvolať príznaky ako sú tras, potenie a zmena videnia a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **3. Ako užívať Steglujan**

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

### **Akú dávku užívať**

- Úvodná dávka Steglujanu je jedna tableta jedenkrát denne.
- Dávka Steglujanu závisí od vášho stavu a množstva ertugliflozínu a sitagliptínu potrebného na kontrolu hladiny cukru v krvi.
- Váš lekár vám predpíše správnu dávku lieku. Svoju dávku nemeňte pokiaľ vám tak nepovedal váš lekár.

### **Užívanie tohto lieku**

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

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

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

### **Ak zabudnete užiť Steglujan**

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

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

### **Ak prestanete užívať Steglujan**

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

### **Ac spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite prestaňte užívať Steglujan a kontaktujte lekára:**

- silná a pretrvávajúca bolesť v bruchu (oblasť žalúdka), ktorá môže vyžarovať až do chrbta s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich, pretože to môžu byť prejavy zápalu pankreasu (pankreatitída),
- závažná alergická reakcia (častot výskytu je neznáma) vrátane vyrážky, žihľavky, pľuzgierov na koži/odlupovania kože a opuchu tváre, pier, jazyka a hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním. Na liečbu alergickej reakcie vám lekár môže predpísať liek a iný liek na cukrovku.

Ac spozorujete ktorýkoľvek závažný vedľajší účinok popísaný vyššie, prestaňte užívať tento liek a okamžite kontaktujte lekára.

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

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

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

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



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

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

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

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

Príznaky dehydratácie zahŕňajú:

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

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

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

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

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

Prejavy a príznaky nízkej hladiny cukru v krvi môžu zahŕňať:

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

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

**Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:**

**Veľmi časté**

- kvasinkové infekcie pošvy (mykóza),
- nízka hladina cukru v krvi.

**Časté**

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

- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny množstva červených krviniek vo vašej krvi (nazývané hemoglobín),
- zápcha,
- plynatosť,
- opuch rúk alebo nôh,
- chrípka,
- bolesť hlavy,
- infekcia horných dýchacích ciest,
- plný nos alebo výtok z nosa a bolesť hrdla,
- osteoartróza,
- bolesť ramena alebo nohy,
- nevoľnosť/vracanie.

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

- vyšetrenia krvi môžu preukázať zmeny týkajúce sa funkcie obličiek (ako napr. „kreatinín“),
- bolesť pri močení
- bolesť žalúdka,
- hnačka,
- ospalosť,
- sucho v ústach,
- závrat,
- svrbenie.

#### **Zriedkavé**

- znížený počet krvných doštičiek.

#### **Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

- problémy s obličkami (niekedy vyžadujúce dialýzu),
- bolesť kĺbov,
- bolesť svalov,
- bolesť chrbta,
- intersticiálne ochorenie pľúc,
- bulózný pemfigoid (typ kožného pľuzgieru).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

### **5. Ako uchovávať Steglujan**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Steglujan obsahuje

- Liečivá sú ertugliflozín a sitagliptín.
  - Každá filmom obalená tableta (tableta) Steglujanu 5 mg/100 mg obsahuje 5 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutámovej kyseliny ertugliflozínu) a 100 mg sitagliptínu (vo forme monohydrát sitagliptíniumfosfátu).
  - Každá filmom obalená tableta (tableta) Steglujanu 15 mg/100 mg obsahuje 15 mg ertugliflozínu (vo forme L-pyroglutámovej kyseliny ertugliflozínu) a 100 mg sitagliptínu (vo forme monohydrát sitagliptíniumfosfátu).
- Ďalšie zložky sú:
  - jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460), bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ kroskarmelózy, stearylumaran sodný (E487), stearan horečnatý (E470b).
  - obal tablety: hypromelóza (E464), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903).

### Ako vyzerá Steglujan a obsah balenia

- Steglujan 5 mg/100 mg filmom obalené tablety (tablety) sú béžové filmom obalené tablety mandľového tvaru s rozmermi 12,0 x 7,4 mm, s označením „554“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.
- Steglujan 15 mg/100 mg filmom obalené tablety (tablety) sú hnedé filmom obalené tablety mandľového tvaru s rozmermi 12,0 x 7,4 mm, s označením „555“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

#### Výrobca

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

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

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

**PRÍLOHA IV**  
**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA**  
**(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR, PSURs) pre ertugliflozín/sitagliptín, dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Priebežné výsledky prebiehajúceho klinického skúšania s ertugliflozínom pridaným k štandardnej starostlivosti u pacientov s diabetom 2. typu s potvrdeným vaskulárnym ochorením v anamnéze naznačujú približne 1,2-1,6 násobne vyššie riziko amputácie dolnej končatiny u pacientov liečených ertugliflozínom. Zvýšené riziko amputácií pri ertugliflozíne podporujú aj rozsiahle údaje o bezpečnosti. Súčasná informácia v súhrne charakteristických vlastností lieku „V dlhodobých klinických štúdiách s iným inhibítorom SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu)." nie je dostačujúca. Preto nie je prijateľné čakať, kým sa predložia konečné výsledky štúdie MK-8835-004/B1521021 v roku 2020. Časť 4.4 týkajúca sa amputácií dolnej končatiny sa má preto revidovať a v súlade so znením SPC sa má aktualizovať aj písomná informácia pre používateľa.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ertugliflozín/sitagliptín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) ertugliflozín/sitagliptín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).