

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Steglatro 5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 5 mg ertugliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Steglatro 15 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 15 mg ertugliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Steglatro 5 mg filmom obalené tablety

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

Steglatro 15 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Steglatro je indikovaný na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu ako prídavná liečba k diéte a cvičeniu:

- ako monoterapia, keď sa metformín považuje za nevhodný kvôli neznášanlivosti alebo kontraindikáciám,
- ako prídavok k iným liekom na liečbu diabetu.

Výsledky štúdií týkajúce sa kombinácií liečob, účinkov na kontrolu glykémie, kardiovaskulárnych udalostí a skúmaných populácií, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

Vynechaná dávka

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s hodnotou odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) nižšou ako 45 ml/min/1,73 m² alebo hodnotou klírens kreatinínu (creatinine clearance, CrCl) nižšou ako 45 ml/min sa neodporúča začínať liečbu týmto liekom (pozri časť 4.4).

U pacientov s hodnotou eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² sa má Steglatro na začiatku podávať v dávke 5 mg a titrovať na dávku 15 mg na základe potreby kontroly glykémie.

Pretože účinnosť ertugliflozínu na znižovanie glykémie je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, v prípade, ak je potrebná ďalšia kontrola glykémie, sa má zvážiť prídanie ďalších antihyperglykemických liekov (pozri časť 4.4.).

Liečba Steglatom sa má ukončiť, ak eGFR pretrváva na hodnote nižšej ako 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl pretrváva na hodnote nižšej ako 30 ml/min.

Steglatro sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD) alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu, pretože neexistujú klinické údaje na podporu účinnosti u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

V závislosti od veku sa neodporúča žiadna úprava dávky ertugliflozínu. Do úvahy sa má vziať funkcia obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Steglatro sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu. Môže to u týchto pacientov zvýšiť riziko diabetickej ketoacidózy (DKA).

Hypotenzia/deplécia objemu

Ertugliflozín spôsobuje osmotickú diurézu, ktorá môže viesť k zníženiu intravaskulárneho objemu. Z tohto dôvodu sa po začatí liečby Steglatrom môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m² 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 Steglatrom sa má vyhodnotiť stav objemu a v prípade indikácie sa má upraviť. Po začatí liečby je potrebné sledovať prejavy a príznaky.

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

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

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi sodík-glukózového kotransportéra 2 (sodium glucose co-transporter-2, SGLT2) vrátane ertugliflozínu, boli v klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (diabetic ketoacidosis, DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. 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 DKA sa musí zväžiť v prípade nešpecifických príznakov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacientov treba okamžite vyšetriť na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

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

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov.

Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba ertugliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

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

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou betabuniiek (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 spúšťač faktor DKA.

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

Amputácie dolnej končatiny

V dlhodobej štúdií kardiovaskulárnych výsledkov VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), štúdií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením, boli hlásené netraumatické amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu) s výskytom 2 % (0,57 osôb s udalosťou na 100 pacientorokov) v skupine s ertugliflozínom 5 mg, 2,1 % (0,60 osôb s udalosťou na 100 pacientorokov) v skupine s ertugliflozínom 15 mg a 1,6 % (0,47 osôb s udalosťou na 100 pacientorokov) v skupine s placebo. Miery výskytu amputácií dolnej končatiny boli 0,75 a 0,96 oproti 0,74 udalostí na 100 pacientorokov pre ertugliflozín 5 mg a ertugliflozín 15 mg oproti placebo, v uvedenom poradí. V dlhodobých klinických štúdiách diabetes mellitus 2. typu s inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolnej končatiny (predovšetkým prstu). Nie je známe, či ide o skupinový účinok. Je dôležité poučiť pacientov s diabetom o rutínnej preventívnej starostlivosti o chodidlá.

Porucha funkcie obličiek

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

Liečba Steglatrom sa nemá začínať u pacientov s hodnotou eGFR nižšou ako 45 ml/min/1,73 m² alebo CrCl nižšou ako 45 ml/min. Liečba Steglatrom sa má ukončiť ak eGFR pretrváva na hodnote nižšej ako 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl pretrváva na hodnote nižšej ako 30 ml/min z dôvodu zníženia účinnosti.

Sledovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

- pred začatím liečby ertugliflozínom a pravidelne počas liečby (pozri časť 4.2),
- častejšie u pacientov s hodnotou eGFR nižšou ako 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl nižšou ako 60 ml/min.

Hypoglykémia pri súbežnom používaní inzulínu a liečiv stimujúcich sekréciu inzulínu

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

alebo liečiva stimulujúceho sekréciu inzulínu, ak sa používajú v kombinácii s ertugliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.5).

Mykotické infekcie pohlavných orgánov

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

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy v moči môže byť spojené so zvýšeným rizikom infekcií močových ciest (pozri časť 4.8). Počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy sa má zväziť dočasné prerušenie liečby ertugliflozínom.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

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

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

Starší pacienti

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a poruchy funkcie obličiek. U pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených ertugliflozínom bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu v porovnaní s mladšími pacientmi. V dlhodobej štúdií kardiovaskulárnych výsledkov VERTIS CV boli bezpečnosť a účinnosť podobné u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (pozri časti 4.2 a 4.8).

Zlyhávanie srdca

Nie je žiadna skúsenosť z klinických štúdií s ertugliflozínom u triedy IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA).

Laboratórne vyšetrenia moču

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

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

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

Laktóza

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

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku ertugliflozínu

Primárnym mechanizmom odbúravania ertugliflozínu je metabolizmus sprostredkovaný UGT1A9 a UGT2B7.

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

Podávanie viacnásobných dávok rifampicínu (induktor uridín 5'-difosfo-glukuronyltransferázy [uridíne 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGT] a cytochrómu P450 [CYP]) znižuje plochu pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) ertugliflozínu o 39 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu (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 polypeptidu transportujúceho organické anióny (organic anion transporting polypeptide, OATP) ertugliflozínom. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť a tolerovateľnosť ertugliflozínu boli hodnotené v 7 placebom alebo aktívnym komparátorom kontrolovaných štúdiách s celkovým počtom 3 409 pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených ertugliflozínom 5 mg alebo 15 mg. Okrem toho boli vo VERTIS CV hodnotené bezpečnosť a tolerovateľnosť ertugliflozínu u pacientov s diabetom 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (pozri časť 5.1) s celkovým počtom 5 493 pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg alebo 15 mg a s priemernou dĺžkou trvania expozície 2,9 rokov.

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

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

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v rámci klinického programu boli infekcie močových ciest, vulvovaginálna mykotická infekcia a iné mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov. Zriedkavo sa objavila závažná DKA (pozri časť 4.4.)

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (system organ class, SOC), v rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. 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 z placebom a aktívnym komparátorom kontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh

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

* Pozri časť 4.4.

[†] Ďalšie informácie pozri v podčastiach nižšie.

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

[§] Zahŕňa: smäd a polydipsiu.

[¶] Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote boli pre cholesterol lipoproteínov s nízkou hustotou (low-density lipoprotein cholesterol, 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 cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (high-density lipoprotein cholesterol, 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 močovínového dusíka v krvi (blood urea nitrogen, BUN) \geq 50 % a hodnoty > hornej hranice normálu (HHN) bol číselne vyšší v skupine s ertugliflozínom 5 mg a vyšší v skupine s ertugliflozínom 15 mg (7,9 % a 9,8 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou s placebom (5,1 %).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Deplécia objemu

Ertugliflozín spôsobuje osmotickú diurézu, ktorá môže viesť k zníženiu intravaskulárneho objemu a nežiaducim reakciám súvisiacim s depléciou objemu. V združenom súbore placebom kontrolovaných štúdií bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s depléciou objemu (dehydratácia, posturálny závrat, presynkopa, synkopa, hypotenzia a ortostatická hypotenzia) nízky (< 2 %) a v rámci skupín s ertugliflozínom a placebom nebol výrazne odlišný. V analýzach podskupín v širšom združenom súbore štúdií fázy 3, bol u osôb s hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m², osôb vo veku \geq 65 rokov a osôb užívajúcich diuretiká výskyt deplécie objemu vyšší v skupinách s ertugliflozínom v porovnaní so skupinou s komparátorom (pozri časti 4.2 a 4.4). U osôb s hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bol výskyt 5,1 % pri ertugliflozíne 5 mg, 2,6 % pri ertugliflozíne 15 mg a 0,5 % v skupine s komparátorom a u osôb s hodnotou eGFR 45 až < 60 ml/min/1,73 m² bol výskyt 6,4 % pri ertugliflozíne 5 mg, 3,7 % pri ertugliflozíne 15 mg a 0 % v skupine s komparátorom.

Hypoglykémia

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

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

Keď sa v podštúdiách VERTIS CV pridal ertugliflozín k inzulínu s metformínom alebo bez neho, výskyty zdokumentovanej hypoglykémie boli 39,4 %, 38,9 % a 37,5 % pre ertugliflozín 5 mg, ertugliflozín 15 mg a placebo, v uvedenom poradí. Keď sa ertugliflozín pridal k sulfonylurei, výskyty hypoglykémie boli 7,3 %, 9,3 % a 4,2 % pre ertugliflozín 5 mg, ertugliflozín 15 mg a placebo, v uvedenom poradí. Keď sa ertugliflozín pridal k metformínu a sulfonylurei, výskyty hypoglykémie boli 20 %, 26,5 % a 14,5 % pre ertugliflozín 5 mg, ertugliflozín 15 mg a placebo, v uvedenom poradí.

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

Diabetická ketoacidóza

Vo VERTIS CV sa ketoacidóza identifikovala u 19 (0,3 %) pacientov liečených ertugliflozínom a u 2 (0,1 %) pacientov užívajúcich placebo. V 7 ďalších klinických skúšaní fázy 3 programu vývoja ertugliflozínu sa ketoacidóza identifikovala u 3 (0,1 %) pacientov liečených ertugliflozínom a u 0 (0 %) pacientov liečených komparátorom (pozri časť 4.4).

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

Úvodné zvýšenia priemernej hladiny kreatinínu a poklesy priemernej hodnoty eGFR u pacientov liečených ertugliflozínom boli počas prebiehajúcej liečby vo všeobecnosti prechodné. U pacientov so

stredne závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku sa objavili väčšie priemerné zmeny, ktoré sa v 26. týždni neupravili späť na východiskový stav; tieto zmeny sa upravili po ukončení liečby.

Vo VERTIS CV bola liečba ertugliflozínom spojená s počiatočným znížením priemernej hodnoty eGFR (v 6. týždni -2,7; -3,8 a -0,4 ml/min/1,73 m² v skupinách s ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí) a následnou úpravou späť k východiskovému stavu. Dlhodobá, pokračujúca liečba ertugliflozínom sa spájala s pomalším poklesom eGFR v porovnaní s placebom (až po 260. týždeň).

Vo VERTIS CV boli výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami (napr. akútne poškodenie obličiek, porucha funkcie obličiek, akútne prerennálne zlyhanie) v celkovej populácii 4,2 %, 4,3 % a 4,7 % u pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí a v populácii s hodnotou eGFR od 30 do menej ako 60 ml/min/1,73 m² 9,7 %, 10 % a 10,2 % u pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí.

Mykotické infekcie pohlavných orgánov

V združenom súbore troch placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa mykotické infekcie ženských pohlavných orgánov (napr. kandidózy pohlavných orgánov, mykotická infekcia pohlavných orgánov, vaginálna infekcia, vulvitída, vulvovaginálne kandidózy, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída) objavili u 9,1 % žien liečených ertugliflozínom 5 mg, 12 % žien liečených ertugliflozínom 15 mg a 3 % 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).

Infekcie močových ciest

Vo VERTIS CV sa vyskytli infekcie močových ciest u 12,2 %, 12 % a 10,2 % pacientov liečených ertugliflozínom 5 mg, ertugliflozínom 15 mg a placebom, v uvedenom poradí. Výskytu závažných infekcií močových ciest boli 0,9 %, 0,4 % a 0,8 % pri ertugliflozíne 5 mg, ertugliflozíne 15 mg a placebe, v uvedenom poradí.

V 7 ďalších klinických skúšaní fázy 3 programu vývoja ertugliflozínu boli výskytu infekcií močových ciest 4 % a 4,1 % v skupinách s ertugliflozínom 5 mg a 15 mg a 3,9 % pre placebo. Väčšina udalostí mala mierny alebo stredne závažný priebeh a neboli hlásené žiadne závažné prípady.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Pri 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.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Vylučovanie glukózy močom a objem moču

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú neodlučiteľnými súčasťami liečby diabetes mellitus 2. typu.

Ertugliflozín sa skúmal vo forme monoterapie a v kombinácii s metformínom, sitagliptínom, sulfonylureou, inzulínom (s metformínom alebo bez neho), metformínom spolu so sitagliptínom, metformínom spolu so sulfonylureou a porovnával so sulfonylureou (glimepirid). Ertugliflozín sa tiež skúmal u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

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

Okrem toho bola vykonaná štúdia kardiovaskulárnych výsledkov (VERTIS CV). VERTIS CV zahŕňala 8 246 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením vrátane 1 776 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. VERTIS CV tiež zahŕňala podštúdie na hodnotenie glykemickej účinnosti a bezpečnosti ertugliflozínu pridaného k iným liečbam glykémie.

Kontrola glykémie

Monoterapia

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

Tabuľka 2: Výsledky v 26. týždni z placebom kontrolovanej štúdie ertugliflozínu v monoterapii*

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

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

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

‡ p < 0,001 v porovnaní s placebom.

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

Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom

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

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

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

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

† Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, predchádzajúce antihyperglykemické lieky, východiskovú hodnotu eGFR, randomizačnú skupinu podľa menopauzálneho stavu a interakciu času podľa liečby.

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

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

Aktívne kontrolovaná štúdia ertugliflozínu verus glimepirid ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom

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

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

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

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

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, predchádzajúce antihyperglykemické lieky, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

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

[§] p < 0,001 v porovnaní s glimepiridom.

Faktoriálna štúdia ertugliflozínu a sitagliptínu ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom

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

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

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

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

† Priemery najmenších štvorcov upravené na 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 ertuglifozínu alebo sitagliptínu (na základe porovnaní upravených pomerov pravdepodobnosti z modelu logistickej regresie s použitím viacnásobného pripočítania hodnôt chýbajúcich údajov).

Ertuglifozín 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 zaslepanej, multicentrickej, 26-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ertuglifozínu. Pacienti boli randomizovaní na podávanie ertuglifozínu 5 mg, ertuglifozínu 15 mg alebo placebo jedenkrát denne ako doplnok k pokračujúcej základnej liečbe metformínom a sitagliptínom (pozri tabuľku 6).

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

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

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

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

‡ p < 0,001 v porovnaní s placebom.

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

Kombinovaná liečba ertugliflozínom a sitagliptínom

Celkovo 291 pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných diétou a cvičením sa zúčastnilo randomizovanej, dvojito zaslepenej, 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 placebo jedenkrát denne (pozri tabuľku 7).

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

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

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

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas a interakciu času podľa liečby.

[‡] p < 0,001 v porovnaní s placebom.

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

Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)

V 18-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej glykemickej podštúdií VERTIS CV bolo celkovo 1 065 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením s nedostatočnou kontrolou glykémie (hemoglobín A1c [HbA1c] medzi 7 % a 10,5 %) so základnou liečbou inzulínom \geq 20 jednotiek/deň (59 % pacientov tiež užívalo metformín \geq 1 500 mg/deň) randomizovaných na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placeba jedenkrát denne (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky v 18. týždni zo štúdie ertugliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Východisková hodnota (priemerná)	8,4	8,4	8,4
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Telesná hmotnosť (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Východisková hodnota (priemerná)	93,8	92,1	93,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

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

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na čas, skupinu s inzulínom, východiskovú hodnotu eGFR a interakciu času podľa liečby.

[‡] p < 0,001 v porovnaní s placebom.

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

Ertugliflozín ako prídavná kombinovaná liečba s metformínom a sulfonylureou

V 18-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej glykemickej podštúdií VERTIS CV bolo celkovo 330 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c medzi 7 % a 10,5 %) so základnou liečbou metformínom $\geq 1\,500$ mg/deň a sulfonylureou randomizovaných na podávanie ertugliflozínu 5 mg, ertugliflozínu 15 mg alebo placebo jedenkrát denne (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky v 18. týždni zo štúdie ertugliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s metformínom a sulfonylureou u pacientov s diabetes mellitus 2. typu*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Východisková hodnota (priemerná)	8,4	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pacienti [N (%)] s HbA1c < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Telesná hmotnosť (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Východisková hodnota (priemerná)	92,1	92,9	90,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

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

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

‡ $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

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

Stredne závažná porucha funkcie obličiek

26-týždňová placebom kontrolovaná štúdia

Účinnosť ertugliflozínu sa tiež hodnotila osobitne v špecializovanej štúdií diabetických pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (468 pacientov s hodnotou eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m²).

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

18-týždňová placebom kontrolovaná štúdia

V štúdií VERTIS CV malo 1 776 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m²). Spomedzi nich malo 1 319 pacientov eGFR ≥ 45 až

< 60 ml/min/1,73 m², vrátane 879 pacientov vystavených ertugliflozínu (pozri tabuľku 10) a 457 pacientov malo eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m², vrátane 299 pacientov vystavených ertugliflozínu.

Tabuľka 10: Výsledky v 18. týždni s ertugliflozínom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnym ochorením s východiskovou eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertugliflozín 5 mg	Ertugliflozín 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Východisková hodnota (priemerná)	8,2	8,2	8,2
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Telesná hmotnosť (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Východisková hodnota (priemerná)	92,1	92,5	92,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Rozdiel od placeba (priemer LS [†] , 95% IS)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

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

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

‡ p < 0,001 v porovnaní s placebom.

U pacientov s hodnotou eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m² bolo zníženie HbA1c z východiskovej hodnoty do 18. týždňa významne odlišné medzi placebom a ertugliflozínom 5 mg, ale nebolo významne odlišné medzi placebom a ertugliflozínom 15 mg.

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 ≥ 8 %

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

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

V štúdií pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom s východiskovou hodnotou HbA1c od 7,5-11 %, v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 10 % viedla kombinácia

ertugliflozínu 5 mg so sitagliptínom k zníženiu HbA1c o 2,35 % a kombinácia ertugliflozínu 15 mg so sitagliptínom k zníženiu HbA1c o 2,66 % v porovnaní so znížením o 2,10 % v skupine so samotným ertugliflozínom 5 mg, 1,30 % v skupine so samotným ertugliflozínom 15 mg a 1,82 % v skupine so samotným sitagliptínom.

Hladina glukózy po jedle

V štúdií monoterapie viedol ertugliflozín 5 mg a 15 mg k štatisticky významným zníženiam 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.

Tlak krvi

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

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

Analýza podskupín

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

Kardiovaskulárne výsledky

Účinok ertugliflozínu na kardiovaskulárne riziko u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a stanoveným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením sa hodnotil v štúdií VERTIS CV, multicentrickom, mnohonárodnom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom udalosťami riadenom skúšaní. Štúdiá porovnávala riziko výskytu závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej udalosti (major adverse cardiovascular event (MACE)) medzi ertugliflozínom a placebom, keď sa tieto pridali a súčasne užívali so štandardnými liečbami diabetu a aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia.

Celkovo 8 246 pacientov bolo randomizovaných (placebo N = 2 747, ertugliflozín 5 mg N = 2 752, ertugliflozín 15 mg N = 2 747) a sledovaných počas mediánu 3 rokov. Priemerný vek bol 64 rokov a približne 70 % bolo mužov.

Všetci pacienti v štúdií mali na začiatku nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus 2. typu (HbA1c väčšie ako alebo rovné 7 %). Priemerné trvanie diabetes mellitus 2. typu bolo 13 rokov, priemerná východisková hodnota HbA1c bola 8,2 % a priemerná hodnota eGFR bola 76 ml/min/1,73m². Na začiatku boli pacienti liečení jedným (32 %) alebo viacerými (67 %) antidiabetickými liekmi vrátane metformínu (76 %), inzulínu (47 %), sulfonylureí (41 %), inhibítorov dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4) (11 %) a agonistov receptora glukagónu podobného peptidu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) (3 %).

Takmer všetci pacienti (99 %) mali na začiatku stanovené aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie. Približne 24 % pacientov malo v anamnéze srdcové zlyhanie. Primárnym cieľovým ukazovateľom vo VERTIS CV bol čas prvého výskytu MACE (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo nefatálna cievna mozgová príhoda).

Pre MACE preukázal ertugliflozín neinferioritu oproti placebo (pozri tabuľku 11). Výsledky pre jednotlivé dávky 5 mg a 15 mg boli v súlade s výsledkami v skupinách s kombinovanými dávkami.

U pacientov liečených ertugliflozínom bola miera hospitalizácií z dôvodu zlyhania srdca nižšia ako u pacientov liečených placebom (pozri tabuľku 11 a obrázok 1).

Tabuľka 11: Analýza MACE a jej zložiek a hospitalizácií z dôvodu zlyhania srdca zo štúdie VERTIS CV*

Cieľový ukazovateľ [†]	Placebo (N = 2 747)		Ertugliflozín (N = 5 499)		Pomer rizika oproti placebo (IS) [‡]
	N (%)	Miera udalostí (na 100 osoborokov)	N (%)	Miera udalostí (na 100 osoborokov)	
MACE (KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna cievna mozgová príhoda)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
Nefatálny IM	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Nefatálna cievna mozgová príhoda	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
KV úmrtie	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=počet pacientov, IS=interval spoľahlivosti, KV=kardiovaskulárne, IM=infarkt myokardu.

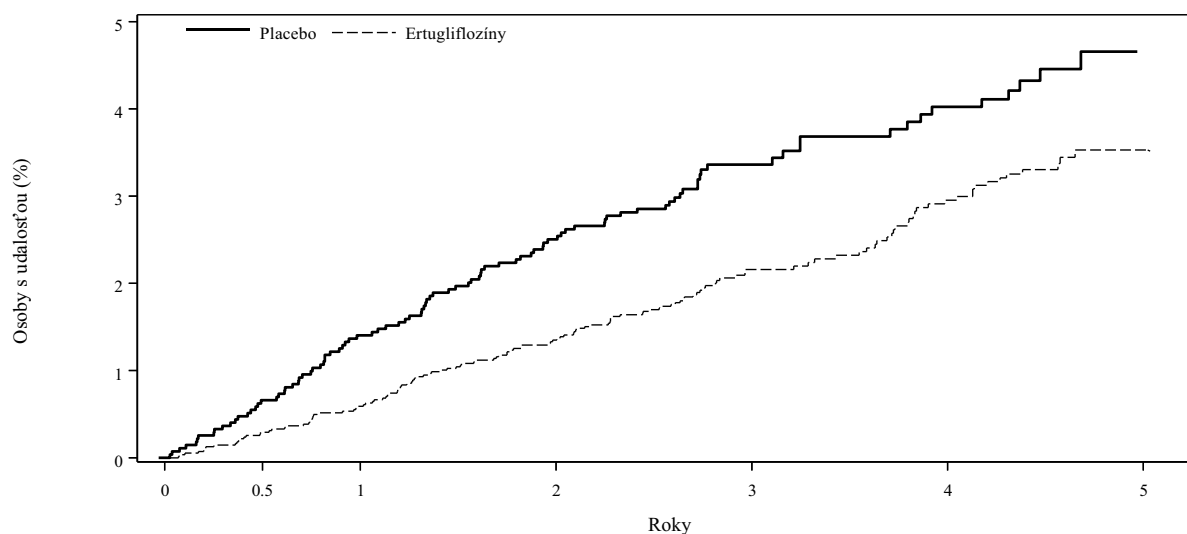
* Analyzovaná skupina podľa liečebného zámeru.

[†] MACE sa hodnotila u osôb, ktoré užili aspoň jednu dávku skúšaného lieku a pri osobách, ktoré prerušili užívanie skúšaného lieku pred koncom štúdie sa vynechali udalosti, ktoré sa vyskytli viac ako 365 dní po poslednej dávke skúšaného lieku. Ďalšie ukazovatele sa hodnotili s použitím všetkých randomizovaných osôb a udalostí, ktoré sa vyskytli v akomkoľvek čase po prvej dávke skúšaného lieku až do dňa posledného kontaktu. Celkový počet prvých udalostí sa hodnotil pre každý ukazovateľ.

[‡] Pre MACE je uvedený IS 95,6%, pre ostatné ukazovatele je uvedený IS 95%.

[#] Štatistická významnosť sa nehodnotila, pretože nebola súčasťou vopred špecifikovanej sekvenčnej testovacej procedúry.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhania



	Osoby s rizikom						
	2 747	2 701	2 635	2 534	1 361	1 119	219
Placebo	2 747	2 701	2 635	2 534	1 361	1 119	219
Ertugliflozín	5 499	5 396	5 297	5 119	2 766	2 286	402

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

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

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky ertugliflozínu 5 mg a 15 mg, sa maximálna plazmatická koncentrácia (medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie [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 skúšaníach 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 [¹⁴C]-ertugliflozínu zdravým osobám sa približne 41 % rádioaktivity súvisiacej s liekom vylúčilo stolicou a 50 % močom. Len 1,5 % podanej dávky bolo vylúčených vo forme nezmeneného ertugliflozínu močom a 34 % vo forme nezmeneného ertugliflozínu stolicou, čo je pravdepodobne v dôsledku vylučovania glukuronidových metabolitov žľou a následnej hydrolyzy na materskú zlúčeninu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V klinickej farmakologickej štúdií fázy 1 u pacientov s diabetom 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (na základe stanovenia eGFR) boli po podaní jednorazovej dávky ertugliflozínu 15 mg priemerné zvýšenia AUC ertugliflozínu ≤ 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.

Pediatričná populácia

U pediatričných pacientov sa nevykonali žiadne štúdie s ertugliflozínom.

Vplyvy veku, telesnej hmotnosti, pohlavia a rasy

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

Liekové interakcie

Hodnotenie ertugliflozínu in vitro

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Všeobecná toxicita

Štúdie toxicity po opakovanom perorálnom podávaní sa vykonali u myší až do 13 týždňov, u potkanov až do 26 týždňov a u psov až do 39 týždňov. Prejavy toxicity, ktoré sa považovali za nežiaduce boli vo všeobecnosti pozorované pri expozíciách vyšších alebo rovných 77-násobku neviazanej expozície (AUC) u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (maximum recommended human dose, MRHD) 15 mg/deň. Väčšina toxicity bola konzistentná s farmakológiou súvisiacou s vylučovaním glukózy močom a zahŕňala zníženie telesnej hmotnosti a telesného tuku, zvýšenie konzumácie jedla, hnačku, dehydratáciu, zníženie hladiny glukózy v sére a zvýšenie hladín ostatných parametrov v sére odzrkadľujúcich zvýšený metabolizmus bielkovín, glukoneogézu a nerovnováhu elektrolytov a zmeny moču ako je napr. polyúria, glukozúria a kalciiúria. Mikroskopické zmeny súvisiace s glukozúriou a/alebo kalciiúriou pozorované len u hlodavcov zahŕňali dilatáciu renálnych tubulov, hypertrofiu 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 uhl'ohydrátov 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 ≥ 100 mg/kg/deň (odhadovaný 239-násobok expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 15 mg/deň na základe

AUC). Pohlavné dozrievanie bolo oneskorené u obidvoch pohlaví pri dávke 250 mg/kg/deň (odhadovaný 620-násobok MRHD pri dávke 15 mg/deň na základe AUC).

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)
monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetyľškrobu (typ A)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PA/Al blistre.

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

Balenia po 30 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRACNÉ ČÍSLA

Steglatro 5 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1267/001
EU/1/18/1267/002
EU/1/18/1267/003
EU/1/18/1267/004
EU/1/18/1267/005
EU/1/18/1267/006
EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1267/007
EU/1/18/1267/008
EU/1/18/1267/009
EU/1/18/1267/010
EU/1/18/1267/011
EU/1/18/1267/012
EU/1/18/1267/014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. novembra 2022

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 UVOLENIE 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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE STEGLATRO 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Steglatro 5 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 5 mg ertugliflozínu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

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 POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Steglatro 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE STEGLATRO 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Steglatro 5 mg tablety
ertugliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE STEGLATRO 15 mg

1. NÁZOV LIEKU

Steglatro 15 mg filmom obalené tablety
ertugliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje ertugliflozín s kyselinou L-pyroglutámovou, čo zodpovedá 15 mg ertugliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Steglatro 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE STEGLATRO 15 mg

1. NÁZOV LIEKU

Steglatro 15 mg tablety
ertugliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Steglatro a na čo sa používa

Čo je Steglatro

Steglatro obsahuje liečivo ertugliflozín.

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

Na čo sa Steglatro používa

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

Ako Steglatro účinkuje

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

Čo je cukrovka 2. typu

Cukrovka 2. typu je ochorenie, pri ktorom vaše telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu, alebo inzulín, ktorý sa vo vašom tele vytvorí, neúčinkuje tak, ako by mal. To vedie k vysokej hladine cukru vo vašej krvi. Keď sa tak stane, môže to viesť k závažným zdravotným problémom ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a slabé prekrvenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Steglatro

Neužívajte Steglatro

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

Je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať akékoľvek iné rady týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám poskytol váš zdravotnícky pracovník.

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

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

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

Hladina glukózy v moči

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

Deti a dospelí

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

Iné lieky a Steglatro

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

Svojmu lekárovi povedzte najmä:

- ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká),

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

Ak sa vás týka 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 Steglatro uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Ak ste tehotná, porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kontroly vašej hladiny cukru v krvi počas tehotenstva. Ak ste tehotná, Steglatro neužívajte.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Steglatro obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Steglatro obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Steglatro

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

Akú dávku užívať

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

Užívanie tohto lieku

- Tabletú prehltajte; 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 Steglatra je potrebné, aby ste dodržiavali svoj stravovací a cvičebný plán.

Ak užijete viac Steglatra, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Steglatro

Čo urobiť, ak zabudnete užiť tabletu, závisí od toho, koľko času zostáva do vašej ďalšej dávky.

- Ak do vašej ďalšej dávky zostáva 12 hodín alebo viac, užite dávku Steglatra hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku potom užite vo zvyčajnom čase.
- Ak do vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, vynechanú dávku preskočte. Ďalšiu dávku potom užite vo zvyčajnom čase.

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

Ak prestanete užívať Steglatro

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infekcie močových ciest (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Príznaky infekcie močových ciest sú:

- pocit pálenia pri močení,
- moč, ktorý vyzerá zakalený,
- bolesť v panve alebo v strede chrbta (keď sú infikované obličky).

Aj keď je to menej časté, ak máte horúčku alebo spozorujete vo svojom moči krv, okamžite informujte svojho lekára.

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

Príznaky dehydratácie zahŕňajú:

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

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

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

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia; časté)

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

Prejavy a príznaky nízkej hladiny cukru v krvi môžu zahŕňať:

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

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

Ďalšie vedľajšie účinky pri užívaní Steglatra:

Veľmi časté

- kvasinkové infekcie pošvy (mykóza).

Časté

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

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené**

v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Steglatro

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Steglatro obsahuje

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

Ako vyzerá Steglatro a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
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 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

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