

Pacient s diabetem 2.typu s rizikem cévní mozkové příhody

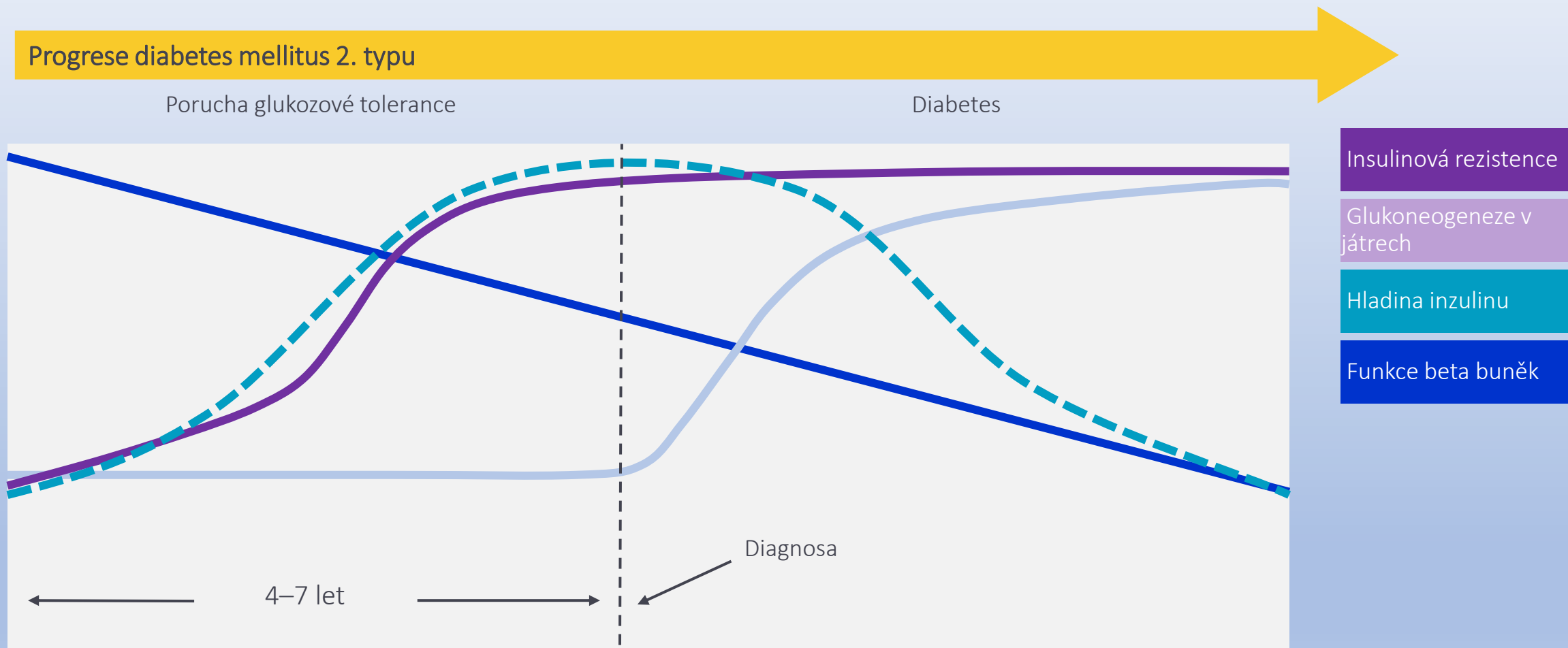
Markéta Kubíčková
FN Hradec Králové

Tato přednáška je sponzorována firmou MSD

Diabetes mellitus 2. typu

- Metabolická porucha provázená chronickou hyperglykemií
- Příčinou je absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu a jeho porucha účinku ve tkáních

Diabetes mellitus 2. typu je progresivní choroba



Adaptováno dle Ramlo-Halsted BA et al,¹ and Kahn SE².

Chronická hyperglykemie

- Zvyšuje riziko cévních komplikací
- Mikrovaskulárních – retino, nefro, neuropatie
- Makrovaskulárních – CMP, ICHS, srdeční selhání

Cévní mozkové příhody

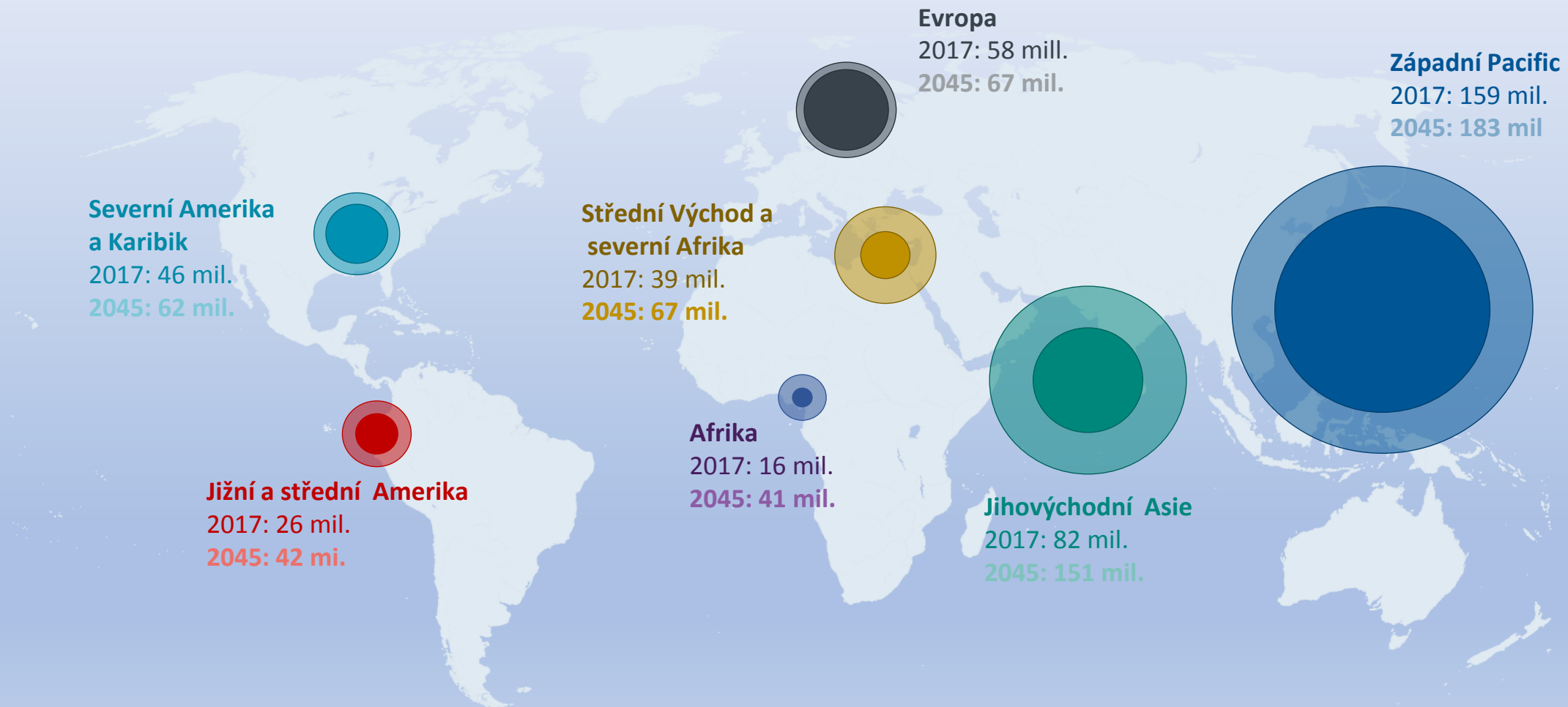
- 2-4 x vyšší riziko ischemických CMP u diabetiků
- Etiologie: Ateroskleróza x FISI
- Riziko CMP stoupá se špatnou kompenzací DM
- 15 – 27 % nemocných s CMP má diabetes



Cévní mozkové příhody

- 2. nejčastější příčina úmrtí
- Výskyt vysoký vzhledem k vysoké prevalenci DM 2.typu

Očekávaný celosvětový nárůst výskytu diabetu ze současných 425 mil. na více než 600 milionů lidí v r. 2045¹



Adapted with permission from the International Diabetes Foundation.¹

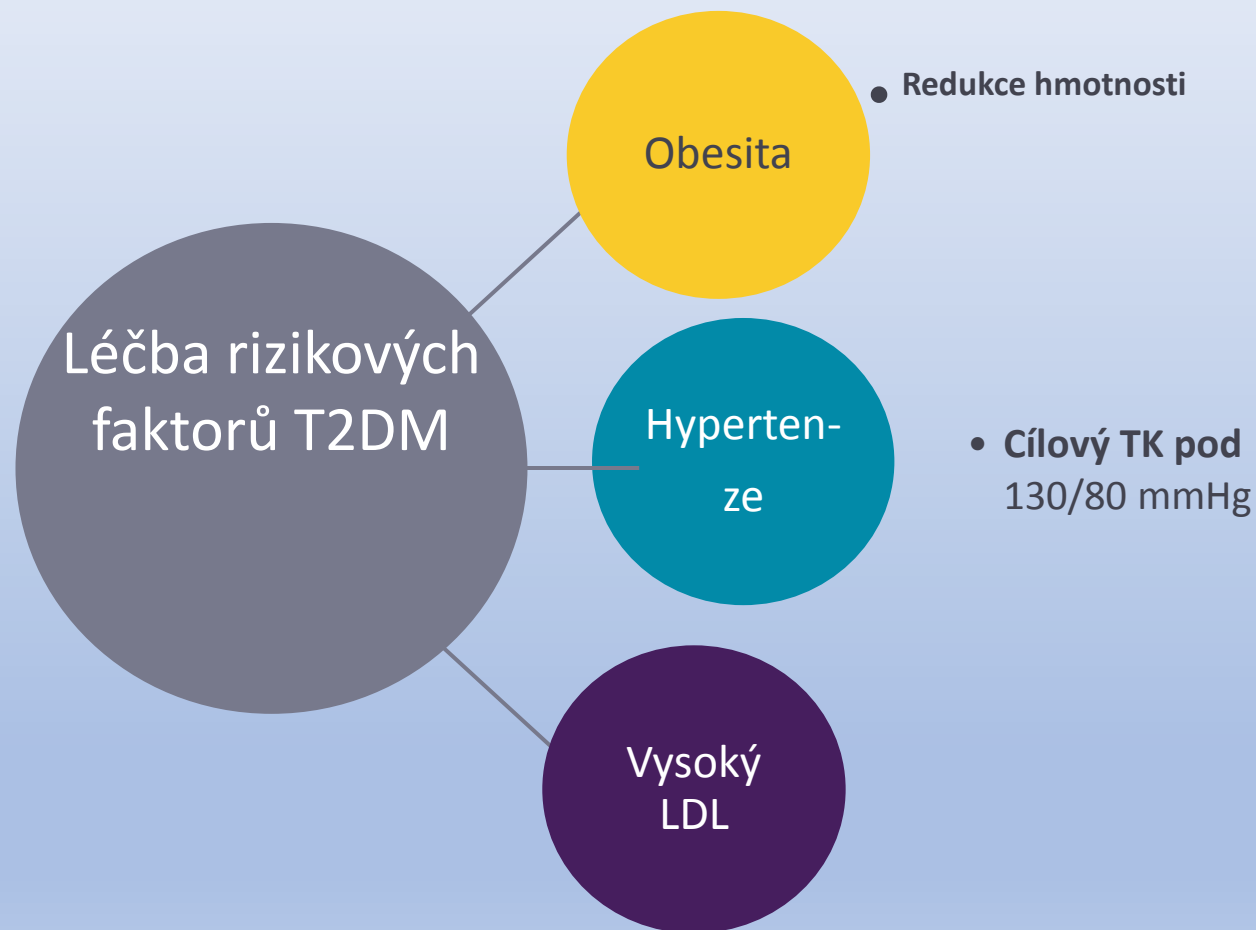
¹ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. International Diabetes Federation; 2017.

Včasná léčba DM 2. typu - prevence vzniku cévních komplikací

Cílem je udržení normoglykemie

Preference farmak s nízkým rizikem vzniku hypoglykemie a nárůstu hmotnosti

Léčba přidružených rizikových faktorů nemocných s DM 2.typu

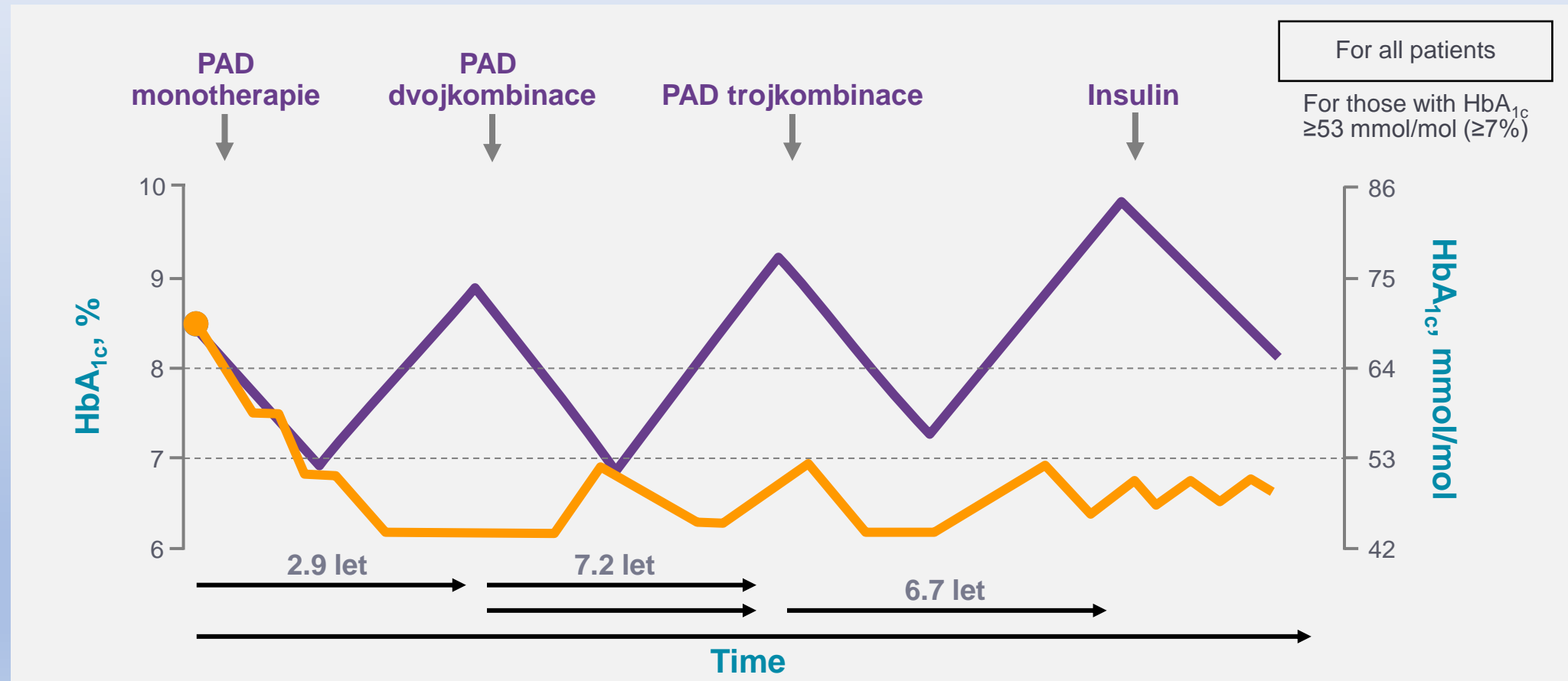


^aAACE recommends that BP control be individualized.

T2DM = type 2 diabetes mellitus; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; BP = blood pressure; AACE = American Association of Clinical Endocrinologists.

1. Garber AJ et al. *Endocr Pract.* 2019;25:69–100.

Sekvenční vs včasná kombináčnÍ léčba DM 2.typu



Adapted with permission from Khunti et al.¹

T2DM = type 2 diabetes mellitus; OAD = oral antidiabetic agent.

1. Khunti K et al. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:3–12.

— Conventional stepwise treatment approach

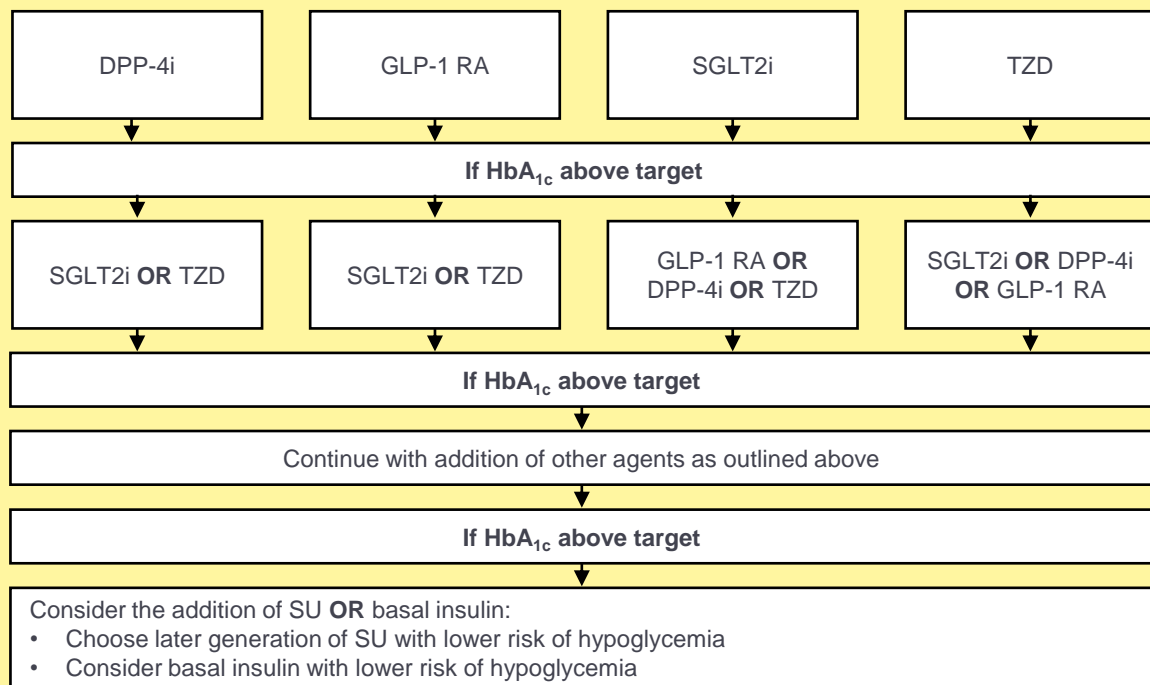
— Earlier and more aggressive intervention approach

2018 ADA/EASD Consensus Statement

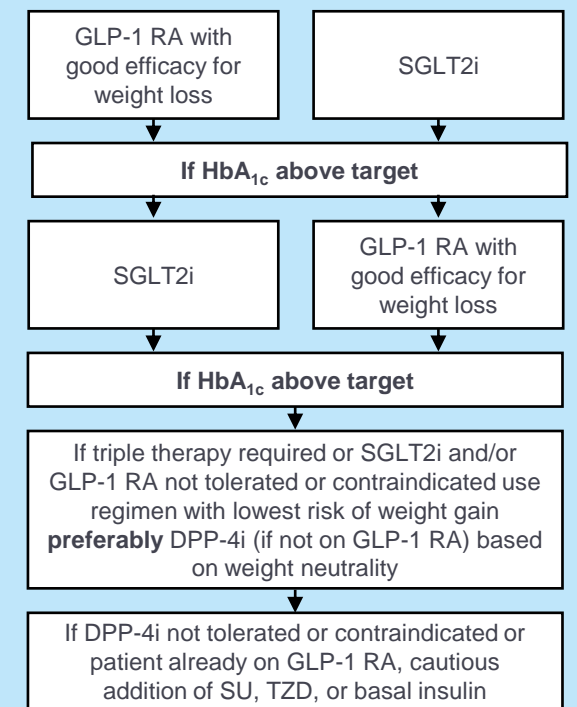
First-line therapy is metformin and comprehensive lifestyle (including weight management and physical activity)
If HbA_{1c} above target proceed as below for patients without established ASCVD or CKD

To avoid clinical inertia
reassess and modify
treatment regularly
(3–6 months)

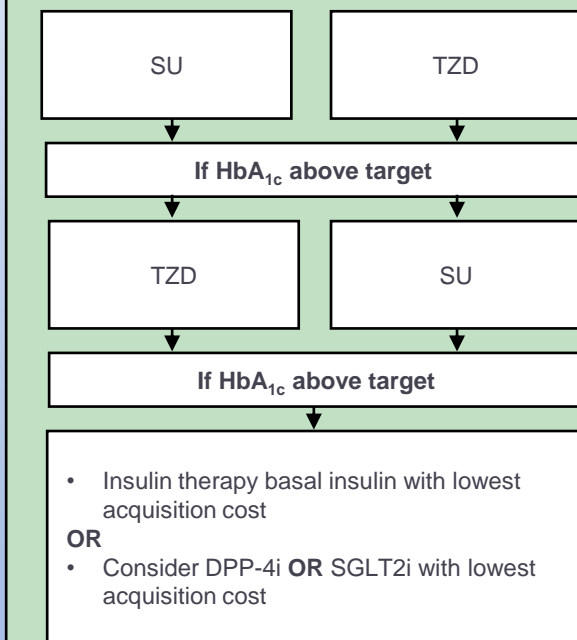
Compelling need to minimize hypoglycemia



Compelling need to minimize weight gain or promote weight loss



Cost is a major issue

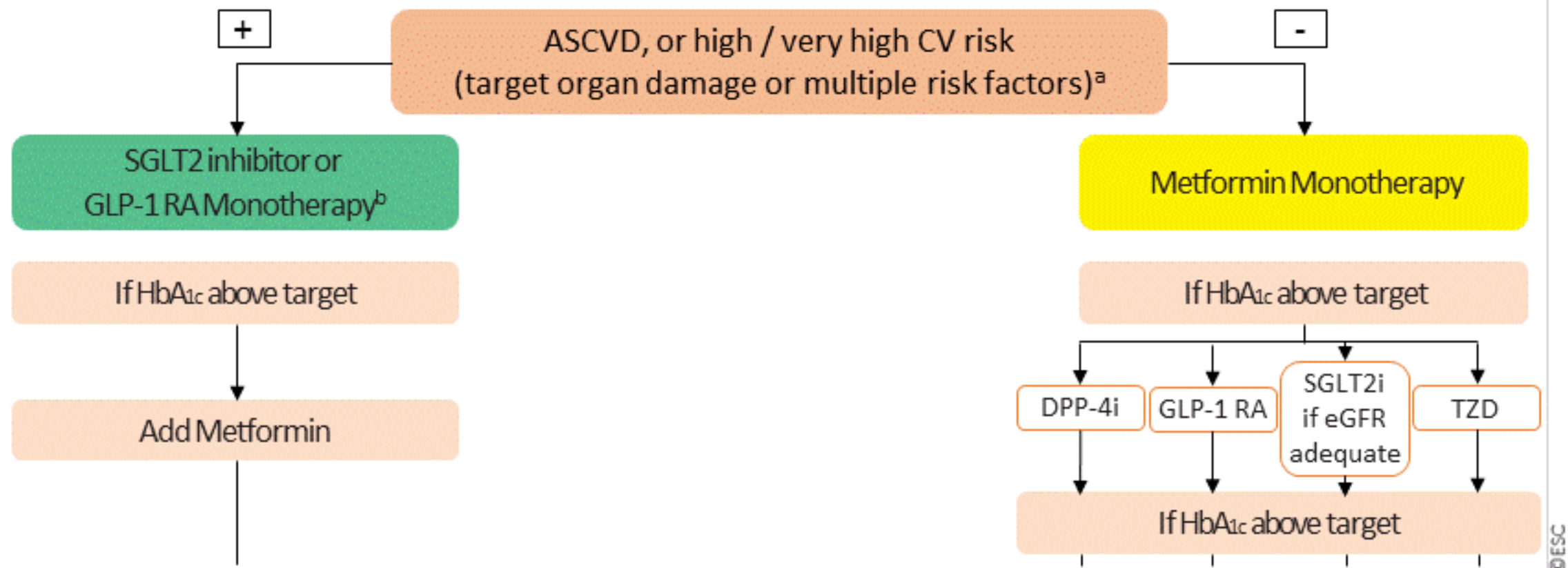


Adapted with permission from Davies et al.¹

ADA = American Diabetes Association; EASD = European Association for the Study of Diabetes; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; SGLT2i = sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; DPP-4i = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; TZD = thiazolidinedione; SU = sulfonylurea.

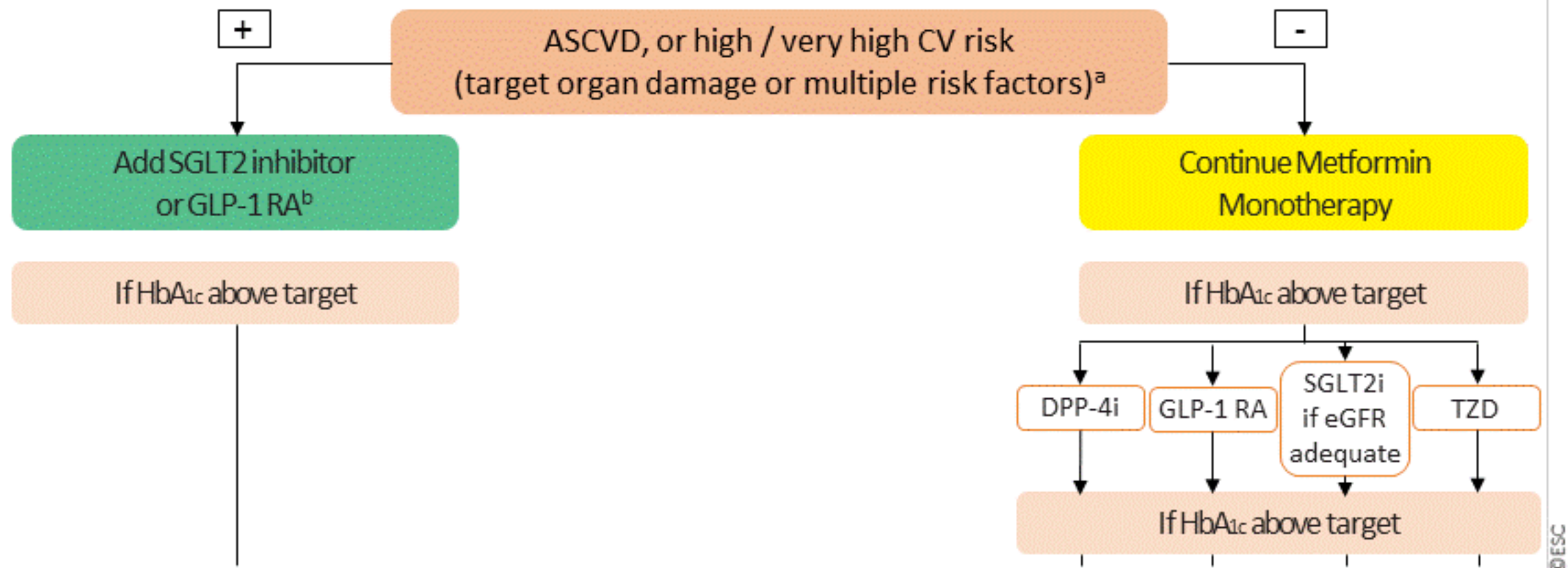
Treatment algorithm in patients with T2DM and ASCVD or high/very high CV risk - drug naïve (1)

a) Type 2 DM - Drug naïve patients



Treatment algorithm in patients with T2DM and ASCVD or high/very high CV risk - metformin treated (1)

b) Type 2 DM - On metformin



2019 new recommendations (6)

Glucose-lowering treatment

Empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin are recommended in patients with T2DM and CVD or at very high/high CV risk to reduce CV events

Empagliflozin is recommended in patients with T2DM and CVD to reduce the risk of death

Liraglutide, semaglutide or dulaglutide are recommended in patients with T2DM and CVD or very high/ high CV risk to reduce CV events

Liraglutide is recommended in patients with T2DM and CVD or at very high/high CV risk to reduce the risk of death

Saxagliptin is not recommended in patients with T2DM and a high risk of HF

2019 new recommendations (9)

DM treatment to reduce HF risk

SGLT2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin) are recommended to lower risk of HF hospitalization if eGFR >30 mL/min/1.73 m²

Metformin should be considered in patients with DM and HF if eGFR >30 mL/min/1.73 m²

GLP1-RAs and DPP4 inhibitors sitagliptin and linagliptin have a neutral effect on risk of HF and may be considered

Insulin treatment in HF may be considered

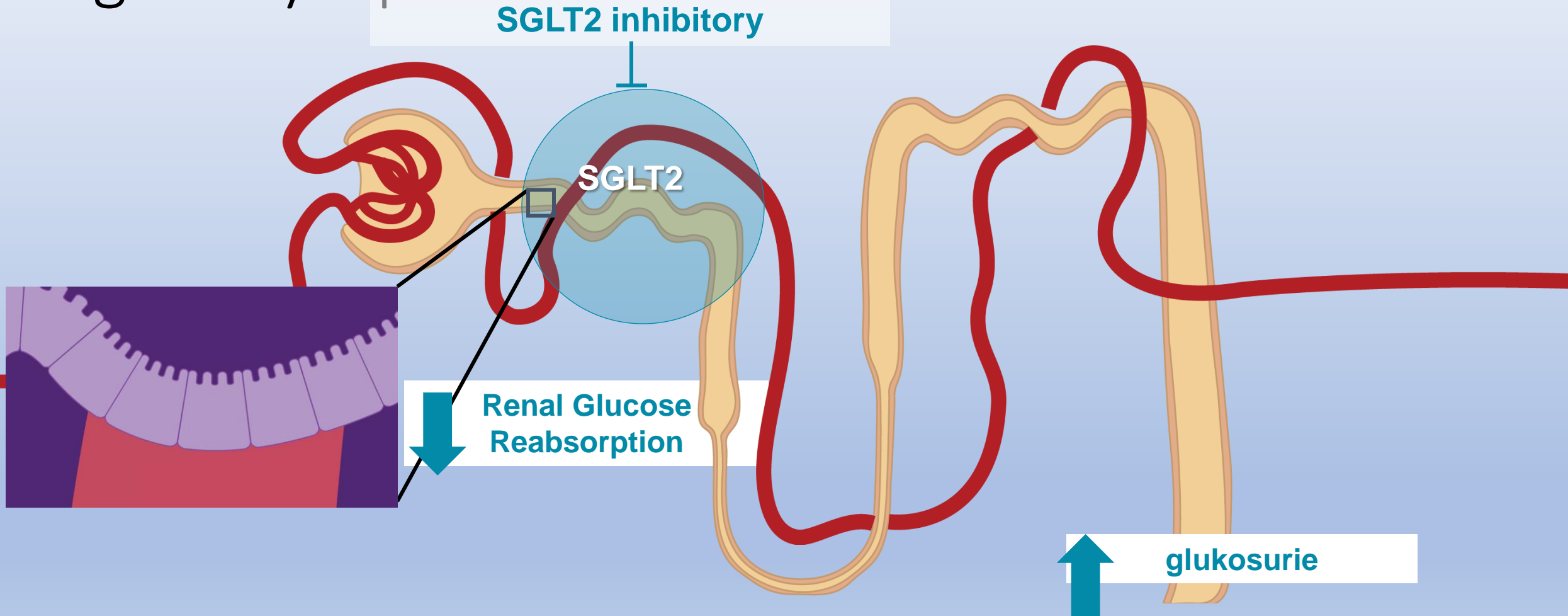
DPP4 inhibitor saxagliptin in HF is not recommended

Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) in HF is not recommended

Recommendations for glucose-lowering treatment in DM (1)

Recommendations	Class	Level
SGLT2 inhibitors		
Empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin are recommended in patients with T2DM and CVD or at very high/high CV risk to reduce CV events.	I	A
Empagliflozin is recommended in patients with T2DM and CVD to reduce the risk of death.	I	B

SGLT2 Inhibitory snižují zpětnou reabsorpci glukozy v proximálním tubulu ledvin¹



SGLT = sodium-glucose cotransporter; SGLT2i = SGLT2 inhibitor.

1. Chao EC et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:551–559.

Efekt SGLT2 inhibitorů

- Pokles glykemie, pokles HbA1c
- Pokles hmotnosti
- Pokles TK
- Minimální riziko hypoglykemie
- Snížení rizika srdečního selhání

Ertugliflozin nový selektivní SGLT2 Inhibitor¹

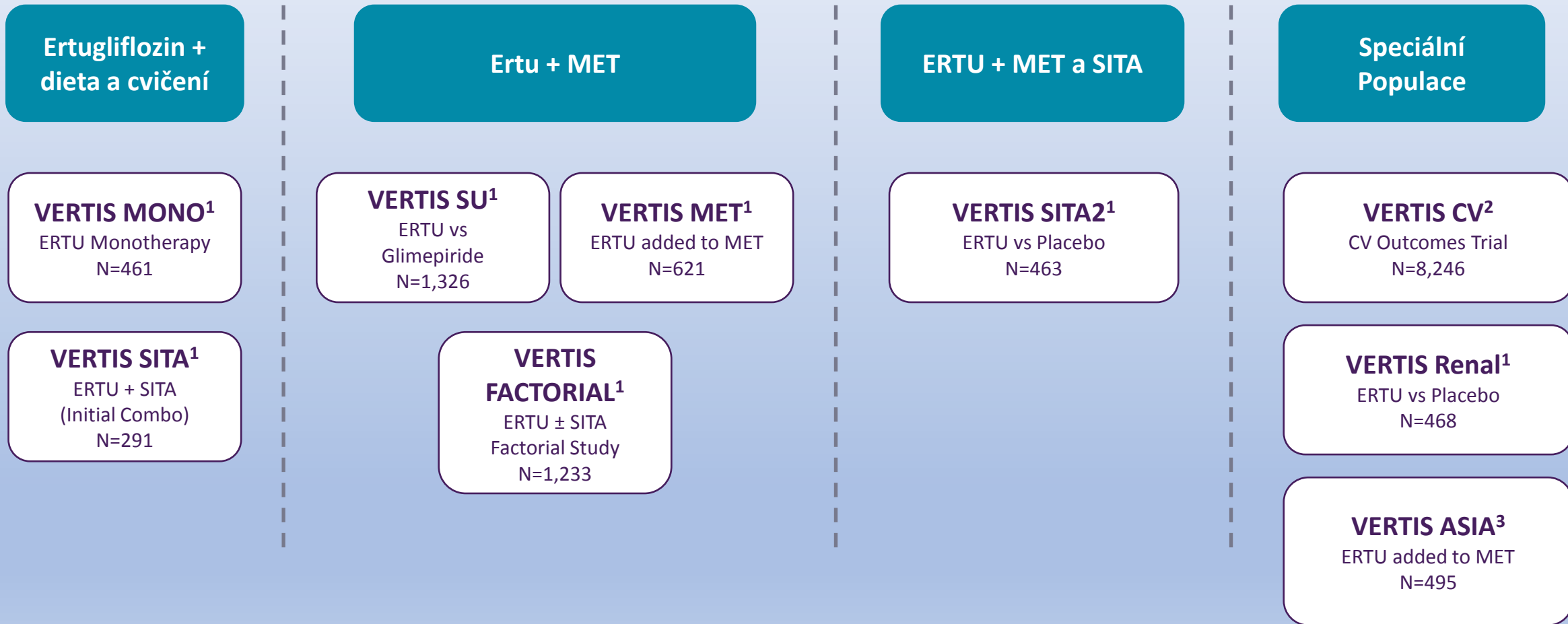
- ***In vitro* potency and selectivity of ertugliflozin^a**

- IC₅₀ pro SGLT2 = 0.9 nmol/L
- IC₅₀ pro SGLT1 = 1,960 nmol/L
- >2,000-krát selektivnější k SGLT2 než k SGLT1



^aThe potency at human SGLT was evaluated using a functional assay designed to detect the inhibition of the uptake of a glucose analog via the human SGLT expressed in CHO cells. SGLT = sodium-glucose cotransporter; IC₅₀ = half maximal inhibitory concentration; CHO = Chinese hamster ovary.

Klinické studie fáze 3 s ertugliflozinem u pacientů s DM 2.typu



T2DM = type 2 diabetes mellitus; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin; MET = metformin; CV = cardiovascular.

¹ STEGLATRO™ (ertugliflozin) [Summary of product characteristics]. MSD. 2018. ² Cannon CP et al. *Am Heart J.* 2018;206:11–23. ³ Ji L et al. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1474–1482.

VERTIS FACTORIAL: Study Design¹

Patients with T2DM on a background of metformin monotherapy

HbA_{1c} ≥7.5% and ≤11% on metformin
≥1,500 mg/d for ≥8 weeks^a

R^b

ERTU 5 mg once daily (n=250)

ERTU 15 mg once daily (n=248)

SITA 100 mg once daily (n=247)

ERTU 5 mg + SITA 100 mg once daily (n=243)

ERTU 15 mg + SITA 100 mg once daily (n=244)

Screening

Treatment period

Phase A^c

Phase B^c

Day 0

Week 26

Week 52

Primary end point:
change from baseline in HbA_{1c}

^aPatients on metformin for <8 weeks or a dose <1500 mg/d at screening entered a dose titration and stabilization period and were eligible after completing 8 weeks of metformin monotherapy ≥1500 mg/day.

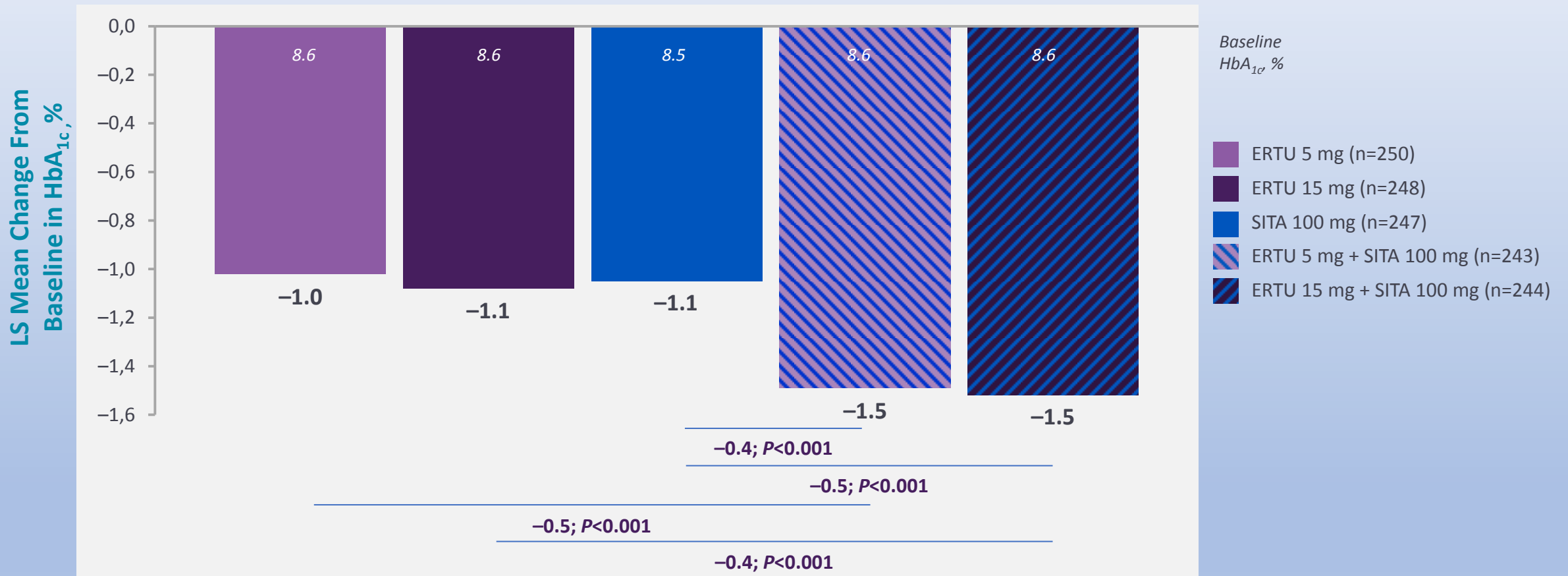
^bA total of 1,233 patients were randomized and 1 patient in the ERTU 15 mg + SITA 100 mg arm did not take study medication, resulting in 1,232 treated patients.

^cGlycemic rescue therapy (open-label glimepiride or insulin glargine if the investigator deemed glimepiride to be inappropriate for the patient) initiated for patients who met rescue criteria.

T2DM = type 2 diabetes mellitus; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin.

1. Pratley RE et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1111–1120.

VERTIS FACTORIAL: HbA_{1c} Reductions at Week 26¹



^aThe population includes all randomized, treated patients who had at least 1 measurement of the efficacy outcome variable.

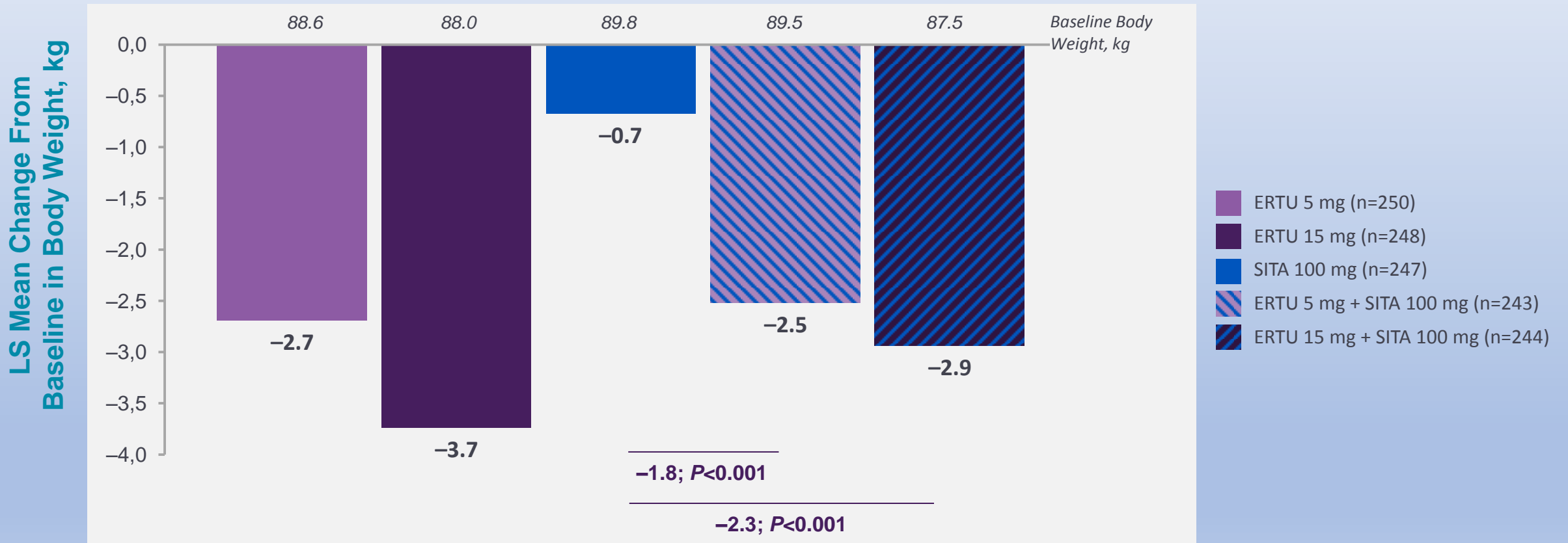
^bData are based on constrained longitudinal data analysis model with fixed effects for treatment, baseline eGFR, time, and interaction of time by treatment. Missing data were handled implicitly by the model.

LS = least-squares; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

1. Pratley RE et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1111–1120.

VERTIS FACTORIAL: Reductions in Body Weight at Week 26¹

Secondary End Point, Full Analysis Set Population^a



Ertugliflozin is not indicated for body weight reduction.

^aThe population includes all randomized, treated patients who had at least 1 measurement of the outcome variable (baseline or post-baseline).

LS = least-squares; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin.

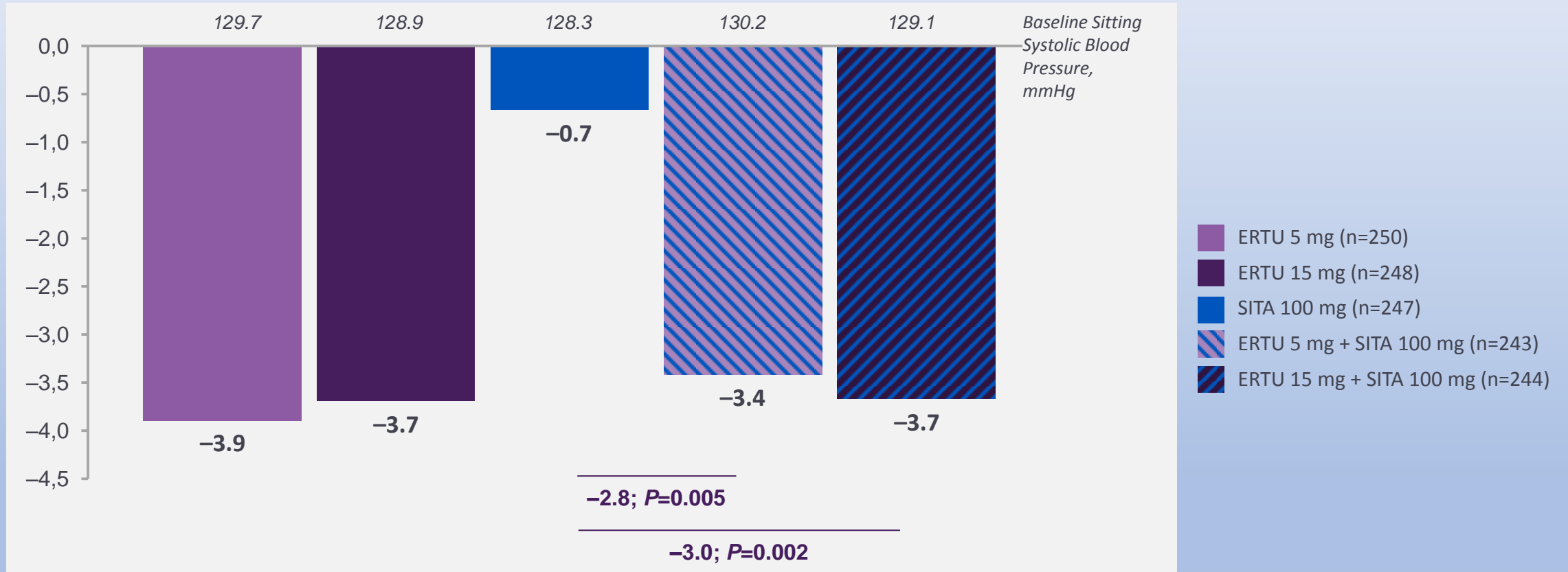
1. Pratley RE et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1111–1120.



VERTIS FACTORIAL: Reductions in Systolic Blood Pressure at Week 26¹

Secondary End Point, Full Analysis Set Population^a

LS Mean Change From Baseline in
Sitting Systolic Blood Pressure, mmHg



Ertugliflozin is not indicated for systolic blood pressure reduction.

^aThe population includes all randomized, treated patients who had at least 1 measurement of the outcome variable (baseline or post-baseline).

LS = least-squares; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin.



Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV)

Christopher P. Cannon, MD,^a Darren K. McGuire, MD, MHS,^b Richard Pradley, MD,^c Sam Dagogo-Jack, MD,^d James Mancuso, PhD,^e Susan Huyck, DrPH,^f Bernard Charbonnel, MD,^g Weichang J. Shih, PhD,^h Silvana Gallo, MD,ⁱ Urszula Masiukiewicz, MD,^c Gregory Golm, PhD,^f Francesco Cosentino, MD, PhD,^j Brett Lauring, MD, PhD,^{k,1} and Steven G. Terra, PharmD,^k, on behalf of the VERTIS-CV Investigators: Boston, MA; Dallas, TX; Orlando, FL; Memphis, TN; Groton, CT; Kenilworth, NJ; Nantes, France; New Brunswick, NJ; Berlin, Germany; Stockholm, Sweden; and Andover, MA

Background Ertugliflozin is an inhibitor of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2), approved in the United States and European Union to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The VERTIS cardiovascular (CV) outcomes trial (NCT01986881) has a primary objective to demonstrate noninferiority of ertugliflozin versus placebo on major adverse CV events: time to the first event of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Secondary objectives are to demonstrate superiority of ertugliflozin versus placebo on time to: 1) the composite outcome of CV death or hospitalization for heart failure (HF); 2) CV death; and 3) the composite outcome of renal death, dialysis/transplant, or doubling of serum creatinine from baseline.

Methods Patients ≥40 years old with T2DM (HbA1c 7.0–10.5%) and established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) of the coronary, cerebral, and/or peripheral arterial systems, were randomized 1:1:1 to once daily double-blind placebo, ertugliflozin 5 mg or 15 mg added to existing therapy.

Results 8246 patients were randomized and 8238 received at least 1 dose of investigational product. Mean age was 64.4 years, 11.0% were ≥75 years old, and mean diabetes duration was 12.9 years with screening HbA1c of 8.3%. At entry, coronary artery disease, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease were present in 76.3%, 23.1%, and 18.8% of patients, respectively. HF was present in 23.1%, and Stage 3 kidney disease in 21.6% of patients.

Conclusion The results from the VERTIS-CV trial will define the CV and renal safety and efficacy of ertugliflozin in patients with T2DM and ASCVD. (Am Heart J 2018;206:11-23.)

Epidemiological studies consistently demonstrate that patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a 2- to 4-fold increased risk of cardiovascular (CV) disease

relative to those without T2DM, and CV disease is the leading cause of morbidity and mortality in patients with T2DM.^{1,2} In recent clinical trials, despite the use of background evidence-based secondary prevention therapies for CV disease, individuals with T2DM and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) remain at high residual CV risk. In the sitagliptin CV outcome trial (TECOS) of patients with T2DM and established ASCVD, the incidence rate for major adverse cardiovascular events (MACE) and CV death was 3.62 and 1.67 per 100-patient years, respectively, among patients in the placebo group.³ The risk of MACE among individuals with diabetes in the placebo arm of the PEGASUS-TIMI 54 trial studying patients with chronic, stable coronary artery disease was 11.6% over a median follow-up of 33 months.⁴ These high event rates highlight the unmet medical need that exists for additional treatments to reduce the burden of CV disease in patients with T2DM and established ASCVD.

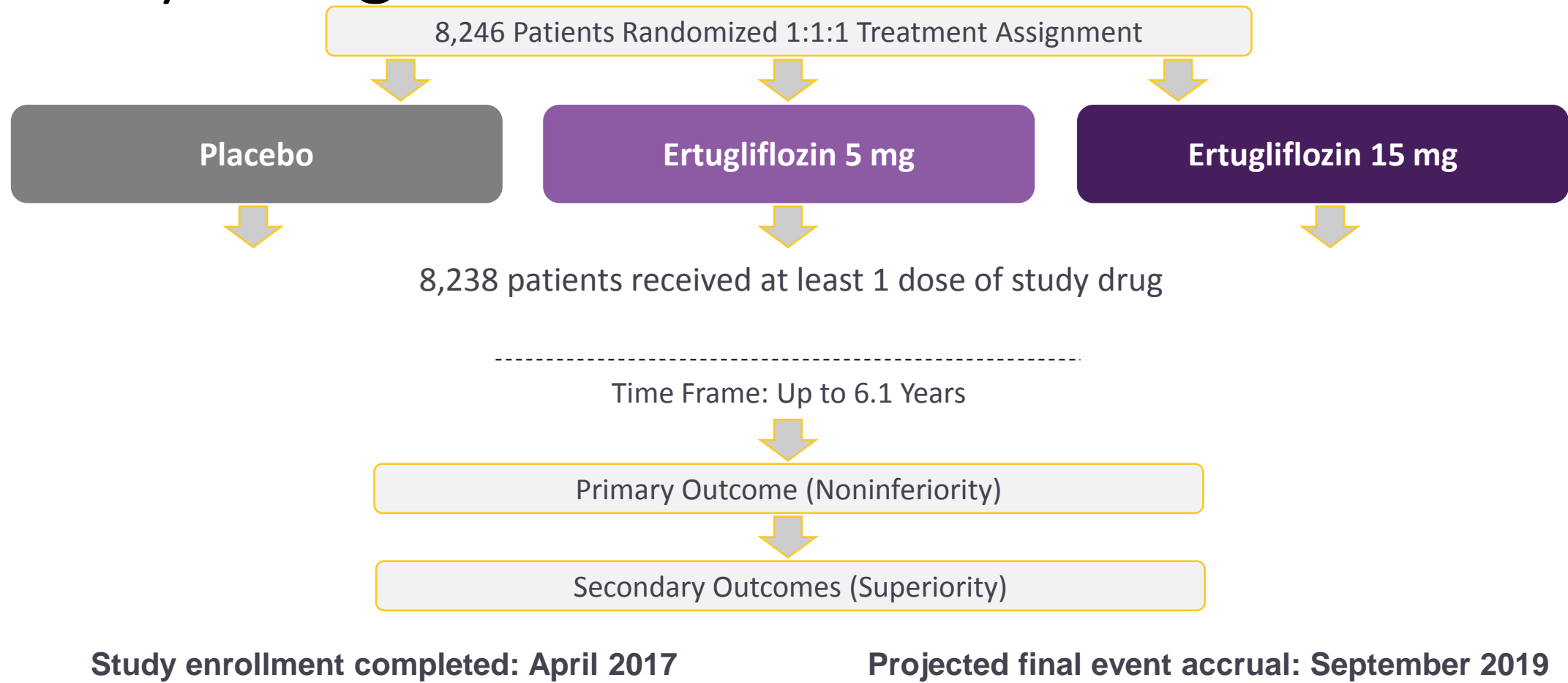
From the ^aCardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Bain Institute for Clinical Research, Boston, MA; ^bUniversity of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; ^cFlorida Hospital Translational Research Institute for Metabolism and Diabetes, Orlando, FL; ^dUniversity of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN; ^ePfizer Inc, Groton, CT; ^fMeck & Co, Inc, Kenilworth, NJ; ^gUniversity of Nantes, France; ^hRutgers School of Public Health and Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, NJ; ⁱPfizer Inc, Berlin, Germany; ^jUnit of Cardiology, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden; and ^kPfizer Inc, Andover, MA.
RCT# NCT01986881.
ClinicalTrials.gov identifier: NCT01986881.
Submitted July 7, 2018; accepted August 31, 2018.
Reprint requests: Christopher P. Cannon, MD, Brigham and Women's Hospital, 360 Longwood Ave, 7th Floor, Boston, MA, 02115.
Email: ccannon@bwh.harvard.edu
¹At the time of preparation of the manuscript: 00028703
© 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.016>

VERTIS CV – kardiovaskulární



eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety.

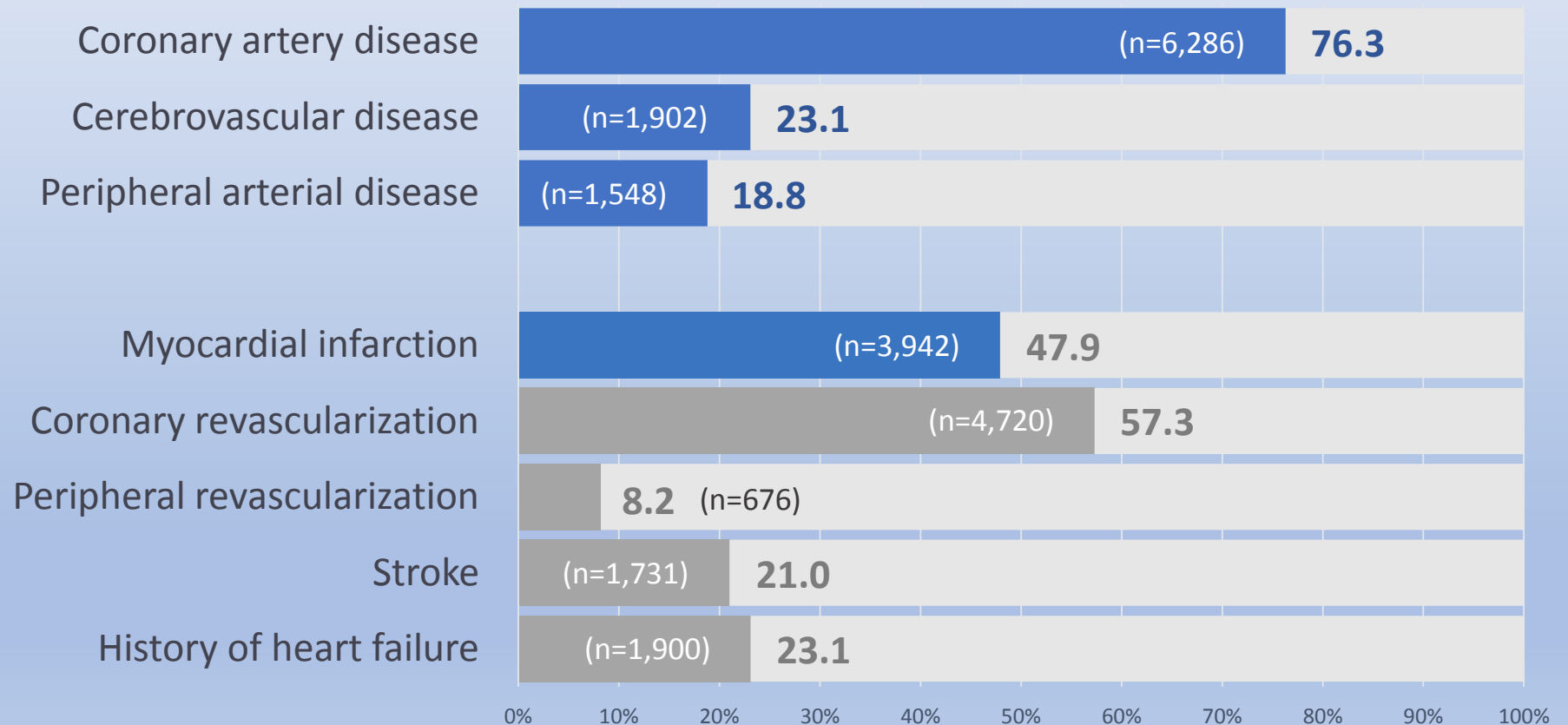
VERTIS CV Trial: Study Design^{1,2}



VERTIS CV studie:

History of Cardiovascular Disease

99.9%
Established
CV disease^a



^aNot mutually exclusive.

VERTIS = eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety; CV = cardiovascular.

1. Cannon CP et al. *Am Heart J.* 2018;206:11–23.

VERTIS CV

- Primární cíl – kardiovaskulární noninferiorita
- Sekundární cíl – kardiovaskulární superiorita

Shrnutí

- DM 2. typu je metabolické onemocnění provázené rizikem cévních komplikací
- Prioritou je včasná, účinná a bezpečná léčba
- Cílem je zabránění vzniku cévních změn
- Preferovány jsou léky s prokázanou kardiovaskulární protektivitou
- U pacientů se srdečním selháním jsou lékem volby glifloziny (SGLT2 inhibitory), přednostně před nasazením metforminu

- Děkuji Vám za pozornost

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Steglatro® 5 mg potahované tablety, Steglatro® 15 mg potahované tablety

Složení: Steglatro 5 mg resp 15 mg potahované tablety, jedna tableta obsahuje ertugliflozinum 5 mg resp 15 mg (jako ertugliflozinum et acidum picolinicum). Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 28 mg resp 85 mg laktózy (ve formě monohydrátu). **Indikace:** Přípravek Steglatro je indikován k léčbě dospělých ve věku 18 let a starších s diabetem mellitus typu 2 jako doplňková léčba k dietním opatřením a tělesné aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie: jako monoterapie u pacientů, u kterých se metformin nepovažuje za vhodný kvůli intoleranci nebo kontraindikacím nebo jako přídatná léčba k dalším antidiabetikům. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená zahajovací dávka ertugliflozinu je 5 mg jednou denně. U pacientů snázejících 5 mg ertugliflozinu jednou denně lze dávku zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud je potřebná další kontrola glykémie. Pokud se ertugliflozin používá v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, může být ke snížení rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. U pacientů s deplecí objemu se před nasazením ertugliflozinu doporučuje náprava tohoto stavu. Pokud dojde k vynechání dávky, má ji pacient užít, jakmile si vzpomene. Pacienti nemají užívat dvě dávky přípravku ve stejný den. **Porucha funkce ledvin:** Před nasazením přípravku Steglatro a poté v pravidelných intervalech se doporučuje vyhodnocení renálních funkcí. U pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min se nasazení tohoto léčivého přípravku nedoporučuje. Přípravek Steglatro je nutno vysadit, pokud je eGFR setrvale nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo CrCl setrvale nižší než 45 ml/min. Přípravek Steglatro se nemá používat u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, s omocněním ledvin v terminálním stadiu (ESRD) nebo u pacientů na dialýze, protože se nepředpokládá, že by u nich byl účinný. **Porucha funkce jater:** U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky ertugliflozinu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyl ertugliflozin hodnocen a jeho použití u těchto pacientů se nedoporučuje. **Starší pacienti (≥ 65 let věku):** Na základě věku se žádná úprava dávky nedoporučuje. Je nutno vzít v úvahu renální funkce a riziko deplece objemu. S přípravkem Steglatro u pacientů ve věku ≥75 let jsou jen omezené zkušenosti. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost ertugliflozinu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Přípravek Steglatro se má užívat perorálně jednou denně ráno s jídlem nebo bez jídla. V případě potíží s polykáním je možné tabletu rozlomit nebo rozdrtit, protože jde o lékovou formu s okamžitým uvolňováním. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Steglatro se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem mellitus typu 1. **Hypotenze / deplece objemu:** V důsledku svého mechanismu účinku ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, zvyšuje sérový kreatinin a snižuje eGFR. Při stavech, které mohou vést ke ztrátám tekutin, se u pacientů léčených ertugliflozinem doporučuje pečlivé sledování stavu objemu a elektrolytů. **Diabetická ketoacidóza:** *V klinických hodnoceních ertugliflozinu byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy, včetně život ohrožujících a smrtelných případů. V řadě případů byly projevy stavu atypické a pouze středně závažným zvýšením hodnot glukózy v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt diabetické ketoacidózy při vyšších dávkách ertugliflozinu pravděpodobnější. Při nespecifických příznacích, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolest břicha, velká žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost, se musí zvážit riziko diabetické ketoacidózy. Pokud se tyto příznaky objeví, je nutno pacienty ihned vyšetřit na ketoacidózu, bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. U pacientů s podezřením na diabetickou ketoacidózu nebo s diagnostikovanou diabetickou ketoacidózou je nutno léčbu ertugliflozinem ihned vysadit. Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu ertugliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný. Před zahájením léčby ertugliflozinem se mají vzít v úvahu anamnestické faktory, které mohou ke ketoacidóze predisponovat. Mezi pacienty, kteří mohou být diabetickou ketoacidózou ohroženi více, patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk, pacienti se stavy vedoucími k omezenému příjmu potravy nebo s těžkou dehydratací, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti se zvýšenými požadavky na inzulín v důsledku akutního onemocnění, chirurgického zákroku nebo abusu alkoholu. Obnovení léčby inhibitorem SGLT2 u pacientů s předchozí diabetickou ketoacidózou během léčby inhibitorem SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyl identifikován a vyřešen jiný jednoznačný vyvolávající faktor. **Bezpečnost a účinnost ertugliflozinu u pacientů s diabetem typu 1 nebyla stanovena, ertugliflozin se k léčbě pacientů s diabetem typu 1 nemá používat. Omezené údaje z klinických hodnocení naznačují, že pokud jsou pacienti s diabetem typu 1 léčeni inhibitory SGLT2, vyskytuje se diabetická ketoacidóza s častou frekvencí. Zhoršení renálních funkcí:** Sledování renálních funkcí se doporučuje následovně: - před nasazením ertugliflozinu a pravidelně během léčby, - častěji u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min. **Hypoglykémie při současném podávání s inzulínem a inzulínovými sekretagogy:** ertugliflozin může riziko hypoglykémie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulínem a/nebo inzulínovým sekretagogem, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii. **Mykotické infekce genitálií:** ertugliflozin zvyšuje riziko mykotických infekcí genitálií. **Infekce močového ústrojí:** Exkrece glukózy močí může být spojena se zvýšeným rizikem infekcí močového ústrojí. Během léčby pyelonefritidy nebo urosepsy se má zvážit dočasné vysazení ertugliflozinu. **Nekrotizující fasciitida perinea:** U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu. Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Nekrotizující fasciitida může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Steglatro vysadit a rychle zahájit léčbu. **Starší pacienti:** Starší pacienti mohou být ve vyšší míře ohroženi deplecí objemu. Předpokládá se, že ertugliflozin bude mít u starších pacientů s poruchou funkce ledvin sníženou účinnost. **Srdceční selhání:** Zkušenosti u pacientů s třídou I-II dle New York Heart Association (NYHA) jsou omezené, u pacientů s třídou III-IV dle NYHA nejsou z klinických studií ertugliflozinu žádné zkušenosti. **Laboratorní vyšetření moči:** Vzhledem k mechanismu účinku budou u pacientů užívajících přípravek výsledky testů z moči pozitivní na glukózu. **Interference se stanovením 1,5 anhydroglucitolu (1,5 AG):** Sledování glykemické kontroly pomocí stanovení 1,5 AG se nedoporučuje, protože měření není při hodnocení glykemické kontroly u pacientů užívajících inhibitory SGLT2 spolehlivé. **Laktóza:** Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat. **Interakce:** ertugliflozin může zvyšovat diuretický účinek a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. ertugliflozin může zvyšovat riziko hypoglykémie, pokud se používá v kombinaci s inzulínem a/nebo inzulínovým sekretagogem. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. **Těhotenství, kojení:** **Těhotenství:** Údaje o podávání ertugliflozinu těhotným ženám jsou omezené. Na základě výsledků studií na zvířatech může ertugliflozin ovlivňovat renální vývoj a dozrávání. Přípravek Steglatro se proto v těhotenství nemá užívat. **Kojení:** O přítomnosti ertugliflozinu v lidském mateřském mléce, vlivu na kojence ani o vlivu na tvorbu mléka nejsou žádné informace. Na základě výsledků studií na zvířatech může ertugliflozin ovlivňovat renální vývoj a dozrávání, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek se nemá podávat během kojení. **Fertilita:** Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v celém klinickém programu byly vulvovaginální mykotické infekce a další mykotické infekce ženských genitálií. Vzácně se vyskytla závažná diabetická ketoacidóza. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko **Registrační čísla:** EU/1/18/1267/001 - 014. **Datum revize textu:** 14/10/2019.

*Všimněte si, prosím, změn v souhrnu informací o léčivém přípravku.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.



Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika

Tel.: +420 233 010 111, dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz