

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Steglatro 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Steglatro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Steglatro 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää ertugliflotsiini-L-pyroglyutaamihappoa määrän, joka vastaa 5 mg ertugliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 28 mg laktoosia (monohydraattina).

Steglatro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää ertugliflotsiini-L-pyroglyutaamihappoa määrän, joka vastaa 15 mg ertugliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 85 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Steglatro 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunaisia, kolmionmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 6,4 x 6,6 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”701” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Steglatro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punaisia, kolmionmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 9,0 x 9,4 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”702” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Steglatro on tarkoitettu aikuisille potilaille riittämättömässä hoitotasapainossa olevan tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan ohella:

- monoterapiana, kun metformiinin käyttö ei ole tarkoituksenmukaista huonon siedettävyyden tai vasta-aiheiden vuoksi
- muihin diabeteslääkkeisiin yhdistettynä.

Tutkimustuloksia eri hoitojen yhdistelmistä, vaikutuksista glukoositasapainoon, sydän- ja verisuonitautitapahtumista sekä tutkituista populaatioista on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ertugliflotsiinin suositeltu aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Jos ertugliflotsiiniannos 5 mg kerran vuorokaudessa on hyvin siedetty, annos voidaan nostaa 15 mg:aan kerran vuorokaudessa, ellei glukoositasapaino ole riittävän hyvä.

Kun ertugliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin tai jonkin insuliinineritystä lisäävän valmisteeseen kanssa, insuliinin tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemian välttämiseksi (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Jos potilaalla on nestevajaus, se tulisi korjata ennen kuin ertugliflotsiinihoito aloitetaan (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, se on otettava heti muistettaessa. Samana päivänä ei saa ottaa kahta Steglatro-annosta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminnan arvioimista suositellaan ennen Steglatro-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Tämän lääkkeen aloittamista ei suositella, jos glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on alle 45 ml/min/1,73 m² tai kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on alle 45 ml/min (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joiden eGFR on $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m², aloitetaan Steglatro-hoito 5 mg annoksella ja nostetaan asteittain 15 mg:aan saakka, jos glukoositasapaino ei ole riittävän hyvä.

Koska ertugliflotsiinin veren glukoosipitoisuutta pienentävä teho on heikentynyt kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja on todennäköisesti olematon vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, toisen diabeteslääkkeen lisäämistä hoitoon on harkittava, jos glukoositasapaino ei ole riittävän hyvä (ks. kohta 4.4).

Steglatro-hoito on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 30 ml/min/1,73 m² tai CrCl on jatkuvasti alle 30 ml/min.

Steglatro-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti tai jotka ovat dialyysihoidossa, sillä ei ole kliinistä tietoa, joka tukisi valmisteen tehoa näissä tapauksissa.

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi ertugliflotsiiniannoksen muuttamista. Ertugliflotsiinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä suositella näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Ertugliflotsiiniannoksen muuttamista iän perusteella ei suositella. Munuaisten toiminta ja nestevajauksen riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Ertugliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Steglatro otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, tabletin voi rikkoa tai murskata, sillä tabletit ovat nopeavaikutteisia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Steglatro-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa. Se saattaa lisätä diabeettisen ketoasidoosin riskiä näillä potilailla.

Hypotensio/nestevajaus

Ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä voi johtaa suonensisäisen nestemäärän pienenemiseen. Siksi potilailla voi esiintyä oireista hypotensiota Steglatro-hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8) varsinkin, jos munuaisten toiminta on heikentynyt (eGFR alle 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl alle 60 ml/min) tai jos potilas on iäkäs (≥ 65-vuotias) tai käyttää diureetteja tai jos potilaalla on verenpainelääkitys ja aiemmin todettu hypotensio. Nestetasapaino on tarkistettava ja korjattava tarvittaessa ennen Steglatro-hoidon aloittamista. Nestevajauksen oireita ja merkkejä on seurattava hoidon aloittamisen jälkeen.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia ja suurentaa seerumin kreatiiniipitoisuutta ja pienentää eGFR-arvoa. Seerumin kreatiiniipitoisuuden nousu ja eGFR-arvon lasku olivat suurempia potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Jos ertugliflotsiinia saavalla potilaalla on jokin sairaus, joka saattaa aiheuttaa nestehukkaa (esim. ruoansulatuskanavan sairaus), suositellaan seuraamaan tarkoin potilaan nestetasapainoa (esim. fysikaalinen tutkimus, verenpaineen mittaukset, laboratoriotutkimukset, myös hematokriittiarvo) ja elektrolyyttiarvoja. Ertugliflotsiinihoidon keskeyttämisestä on harkittava, kunnes nestehukka on korjattu.

Diabeettinen ketoasidoosi

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjien, myös ertugliflotsiinin, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin diabeettista ketoasidoosia, myös hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita tapauksia. Monissa tapauksissa ilmenemismuoto oli epätyypillinen, sillä veren glukoosipitoisuus oli vain kohtalaisesti kohonnut, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettisen ketoasidoosin esiintyminen todennäköisempää suurempia ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä.

Diabeettisen ketoasidoosin riski on otettava huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janon tunnetta, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Ketoasidoosin mahdollisuus on selvitettävä heti, jos näitä oireita ilmaantuu, veren glukoositasosta riippumatta.

Jos diabeettinen ketoasidoosi diagnosoidaan tai sitä epäillään, ertugliflotsiinihoito on lopetettava heti.

Hoito on keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Ketoniipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Ertugliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ketoniipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa.

Mahdolliset ketoasidoosille altistavat tekijät potilaan anamneesissa on otettava huomioon ennen ertugliflotsiinihoidon aloittamista.

Diabeettisen ketoasidoosin riski saattaa olla suurentunut esimerkiksi, jos beetasolujen toimintareservi on pieni (esim. jos potilaalla on tyypin 2 diabetes ja pieni C-peptidipitoisuus tai aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA) tai aikaisemmin sairastettu haimatulehdus), jos potilaalla on ravinnonsaantia rajoittava sairaus tai vaikea nestehukka, jos potilaan insuliiniannoksia on pienennetty tai jos potilaan insuliinintarve on suurentunut akuutin sairauden, kirurgisen toimenpiteen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjien käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä.

SGLT2:n estäjien uudelleenaloittamista ei suositella, jos potilaalla on aikaisemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjien käytön aikana, paitsi jos potilaalla on todettu jokin muu ilmeinen altistava tekijä, joka on jo korjautunut.

Ertugliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, eikä ertugliflotsiinia saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia esiintyy yleisesti tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet SGLT2:n estäjiä.

Alaraaja-amputaatiot

Tyypin 2 diabetesta ja aiemmin todettua ateroskleroottista sydän- ja verisuonitautia sairastavilla potilailla tehdyssä sydän- ja verisuonitautitapahtumia koskevassa VERTIS CV -pitkäaikaistutkimuksessa (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular) ilmoitettiin ei-traumaattisia alaraaja-amputaatioita (ensisijaisesti varvasamputaatioita) ertugliflotsiinia 5 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 2 %:n ilmaantuvuudella (100 potilasvuotta kohti 0,57 tutkittavalla todettiin tapahtuma), ertugliflotsiinia 15 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 2,1 %:n ilmaantuvuudella (100 potilasvuotta kohti 0,60 tutkittavalla todettiin tapahtuma) ja lumeryhmässä 1,6 %:n ilmaantuvuudella (100 potilasvuotta kohti 0,47 tutkittavalla todettiin tapahtuma). Alaraaja-amputaatioiden määrä oli ertugliflotsiinia 5 mg:n annoksella saaneilla 0,75 tapahtumaa, ertugliflotsiinia 15 mg:n annoksella saaneilla 0,96 tapahtumaa ja lumevalmistetta saaneilla 0,74 tapahtumaa sataa potilasvuotta kohti. SGLT2:n estäjien kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla on havaittu alaraaja-amputaatioiden (ensi sijassa varvasamputaatioiden) lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. On tärkeää antaa diabetesta sairastaville potilaille rutiininomaista ennaltaehkäisevää jalkojen hoitoa koskevaa neuvontaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Ertugliflotsiinin glukoositasapainoa parantava teho riippuu munuaisten toiminnasta. Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta heikentää valmisteen veren glukoosipitoisuutta pienentävää tehoa, eikä valmiste todennäköisesti tehoa lainkaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Steglatro-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan eGFR-arvo on alle 45 ml/min/1,73 m² tai CrCl-arvo on alle 45 ml/min. Steglatro-hoito on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 30 ml/min/1,73 m² tai CrCl on jatkuvasti alle 30 ml/min, koska sen teho on tällöin heikentynyt.

Munuaisten toiminnan seuraamista suositellaan:

- ennen ertugliflotsiinihoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana (ks. kohta 4.2)
- tavanomaista tiheämmin, jos potilaan eGFR-arvo on alle 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl-arvo on alle 60 ml/min.

Hypoglykemia yhteiskäytössä insuliinin ja insuliinineritystä lisäävien lääkkeiden kanssa

Ertugliflotsiini saattaa lisätä hypoglykemian riskiä, jos sitä käytetään yhdessä tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien insuliinin ja/tai insuliinineritystä lisäävien lääkkeiden kanssa (ks.

kohta 4.8). Siksi insuliinin tai insuliinineritystä lisäävien lääkkeiden annosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemian välttämiseksi, jos niitä käytetään yhdessä ertugliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Sukupuolielinten sieni-infektiot

Ertugliflotsiini lisää sukupuolielinten sieni-infektioiden riskiä. SGLT2:n estäjillä tehdyissä tutkimuksissa aikaisemmin sukupuolielinten sieni-infektioita sairastaneet potilaat ja ympärileikkaamattomat miehet olivat alttiimpia sukupuolielinten sieni-infektioiden kehittymiselle (ks. kohta 4.8). Potilaiden tilaa on seurattava ja sieni-infektiot hoidettava asianmukaisesti.

Virtsatieinfektiot

Glukoosin erittyminen virtsaan voi lisätä virtsatieinfektioiden riskiä (ks. kohta 4.8). Ertugliflotsiinihoidon keskeyttämistä on harkittava pyelonefriittiä tai urosepsistä hoidettaessa.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu välilihan nekrotisoivaa faskiittia (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aritusta, punoitusta tai turvotusta genitaal- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. On huomioitava, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Steglatro-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava pikaisesti.

Iäkkäät potilaat

Nestevajauksen ja munuaisten vajaatoiminnan riski voi olla suurempi iäkkäillä potilailla. Ertugliflotsiinia saaneilla 65 vuotta täyttäneillä potilailla esiintyi enemmän nestevajaukseen liittyviä haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Sydän- ja verisuonitautitapahtumia koskevassa VERTIS CV -pitkäaikaistutkimuksessa turvallisuus ja teho olivat vähintään 65 vuotiailla potilailla samankaltaiset kuin alle 65-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Sydämen vajaatoiminta

NYHA (New York Heart Association) -luokan IV potilaiden hoidosta ei ole kokemuksia ertugliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Vaikutusmekanisminsa vuoksi Steglatro aiheuttaa positiivisen tuloksen virtsan glukoosimäärityksessä. Glukoositasapainon seurannassa on käytettävä muita menetelmiä.

Vaikutus 1,5-anhydroglysitolin (1,5-AG:n) määrittämiseen

Glukoositasapainon seurantaan ei suositella 1,5-anhydroglysitolin (1,5-AG:n) mittauksia, sillä tämä on epäluotettava glukoositasapainon arviointimenetelmä SGLT2:n estäjiä käyttävillä potilailla. Glukoositasapainon seurannassa on käytettävä muita menetelmiä.

Laktoosi

Steglatro sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Ertugliflotsiini saattaa tehostaa diureettien diureesivaikutusta, mikä voi lisätä kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinineritystä lisäävät lääkkeet

Insuliini ja insuliinineritystä lisäävät lääkkeet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Ertugliflotsiini saattaa lisätä hypoglykemian riskiä, jos sitä käytetään yhdessä insuliinin ja/tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen kanssa. Siksi insuliinin tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen annosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemiariskin pienentämiseksi, jos niitä käytetään yhdessä ertugliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan

Metaboloituminen UGT1A9:n ja UGT2B7:n välityksellä on ertugliflotsiinin ensisijainen poistumismekanismi.

Terveillä tutkittavilla tehdyt kerta-annosasetelmaa käyttäneet yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, etteivät sitagliptiini, metformiini, glimepiridi ja simvastatiini vaikuta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuvina annoksina annettu rifampisiini (uridiini-5'-difosfo-glukuronyylitransferaasin [UGT] ja sytokromi P450:n [CYP] induktori) pienentää ertugliflotsiinin pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävää pinta-alaa (AUC) 39 % ja plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 15 %. Tätä altistuksen pienenemistä ei pidetä kliinisesti merkittävänä, joten annosmuutosta ei suositella. Muilla induktoreilla (esim. karbamatsepiinilla, fenytoiinilla, fenobarbitaalilla) ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta.

UGT:n estäjien vaikutusta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu kliinisesti, mutta mahdollisesta UGT:n estosta johtuvaa ertugliflotsiinaltistuksen suurenemista ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Ertugliflotsiinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Terveillä tutkittavilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, ettei ertugliflotsiinilla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin, metformiinin eikä glimepiridin farmakokinetiikkaan.

Kun simvastatiinia annettiin yhdessä ertugliflotsiinin kanssa, simvastatiinin AUC-arvo suureni 24 % ja C_{max} -arvo 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvo suureni 30 % ja C_{max} -arvo 16 %. Simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistuksen vähäisen suurenemisen mekanisme ei tunneta, eikä se johdu ertugliflotsiinin aiheuttamasta orgaanisen anionin kuljettajapolypeptidin (OATP) estosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja ertugliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa saatujen tulosten perusteella ertugliflotsiini saattaa vaikuttaa munuaisten kehitykseen ja kypsymiseen (ks. kohta 5.3). Siksi Steglatro-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole tietoa ertugliflotsiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon eikä sen vaikutuksista rintaruokittuun lapseen tai maidontuotantoon. Ertugliflotsiini erittyy imettävien rottien maitoon, ja sillä oli vaikutuksia imettävien rottien jälkeläisiin. Nuorissa rotissa havaittiin farmakologisesti välittyneitä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Koska ihmisen munuaiset kypsyvät sikiöaikana ja kahden ensimmäisen elinvuoden aikana, jolloin lapsi voi altistua rintaruokinnan kautta, vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Steglatro-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ertugliflotsiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ertugliflotsiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on muistutettava hypoglykemian vaarasta, jos Steglatro-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinineritystä lisäävän lääkkeen kanssa, ja nestevajaukseen liittyvien haittavaikutusten, kuten asentohuimauksen, suurentuneesta riskistä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Ertugliflotsiinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin seitsemässä tutkimuksessa, joissa sitä verrattiin lumevalmisteseen tai vaikuttavaan vertailuaineeseen. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 3 409 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, jotka saivat ertugliflotsiinia 5 mg:n tai 15 mg:n annoksella. Lisäksi ertugliflotsiinin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin tyypin 2 diabetesta ja aiemmin todettua ateroskleroottista sydän- ja verisuonitautia sairastavilla potilailla VERTIS CV -tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa oli mukana yhteensä 5 493 potilasta, jotka saivat ertugliflotsiinia 5 mg:n tai 15 mg:n annoksella, ja altistuksen kesto oli keskimäärin 2,9 vuotta (keskiarvo).

Yhdistetyt tiedot 5 mg:n ja 15 mg:n Steglatro-annoksilla tehdyistä lumevertailututkimuksista
Ensisijainen turvallisuusarviointi tehtiin kolmen 26 viikon lumevertailututkimuksen yhdistetyistä tuloksista. Ertugliflotsiinia annettiin monoterapiana yhdessä tutkimuksessa ja lisähoitona kahdessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Nämä tiedot kuvaavat 1029 potilaan ertugliflotsiinialtistusta, jonka kesto oli keskimäärin 25 viikkoa (keskiarvo). Potilaat saivat 5 mg (N = 519) tai 15 mg (N = 510) ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta (N = 515) kerran vuorokaudessa.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia koko kliinisessä tutkimusohjelmassa olivat virtsatieinfektiot, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot. Vakavaa diabeettista ketoasidoosia esiintyi harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmän mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyyssuokat on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset kliinisissä lumevertailututkimuksissa ja aktiivisella vertailuaineella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleinen	Virtsatieinfektiot [†] Ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*,†}
Yleinen	Hiiwasienen aiheuttama balaniitti ja muut miesten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*,†}
Tuntematon	Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia ^{*,†}
Harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi ^{*,†}
Verisuonisto	
Yleinen	Nestevajaus ^{*,†}
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Lisääntynyt virtsaaminen [‡]
Melko harvinainen	Kipu virtsatesassa, kohonnut veren kreatiniiniarvo / hidastunut glomerulusten suodatusnopeus [‡]
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Jano [§]
Tutkimukset	
Yleinen	Muuttuneet seerumin rasva-arvot [¶] , kohonnut hemoglobiiniarvo ^{**} , kohonnut veren ureatyyppi ^{¶¶}

* Ks. kohta 4.4.

[†] Ks. lisätietoja alla olevista alakohdista.

[‡] Käsittää seuraavat tilat: tiheä virtsaaminen, virtsaamispakko, polyuria, lisääntynyt virtsamäärä ja yöllinen virtsaamistarve.

[§] Käsittää seuraavat tilat: jano ja polydipsia.

[¶] LDL (low density lipoprotein)-kolesterolin prosentuaalinen muutos lähtötasosta (keskiarvo) oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 5,8 % ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 3,2 %; kokonaiskolesterolin osalta vastaavat luvut olivat 2,8 %, 5,7 % ja 1,1 %; HDL (high density lipoprotein)-kolesterolin osalta vastaavat luvut olivat puolestaan 6,2 %, 7,6 % ja 1,9 %. Triglyseridien prosentuaalinen muutos lähtötasosta (mediaani) oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä -3,9 % ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä -1,7 % ja lumeryhmässä 4,5 %.

^{**} Niiden potilaiden osuus, joilla oli vähintään yksi yli 2,0 g/dl:n (20,0 g/l:n) kohoaminen hemoglobiiniarvossa, oli suurempi 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä (4,7 %) ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (4,1 %) kuin lumeryhmässä (0,6 %).

^{¶¶} Niiden potilaiden osuus, joilla veren ureatyyppiarvo kohosi vähintään 50 % ja oli yli normaalin ylärajan, oli lukumääräisesti suurempi 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä (7,9 %) ja suurempi 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (9,8 %) kuin lumeryhmässä (5,1 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Nestevajaus

Ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä voi johtaa suonensisäisen nestemäärän pienemiseen ja nestevajauksesta johtuviin haittavaikutuksiin. Lumevertailututkimusten yhdistetyssä aineistossa nestevajaukseen liittyvien haittatapahtumien (kuivuminen, asento huimaus, presynkopee, pyörtyminen, hypotensio ja orstostaattinen hypotensio) ilmaantuvuus oli pieni ($< 2\%$) eikä poikennut ertugliflotsiini-ryhmissä mainittavasti lumeryhmistä. Faasin 3 tutkimusten laajemman yhdistetyn aineiston alaryhmäanalyysissä nestevajauksen ilmaantuvuus oli suurempi ertugliflotsiini-ryhmissä

kuin vertailuryhmässä potilailla, joiden eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita tai jotka käyttivät diureetteja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kun eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla 5,1 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 2,6 % ja vertailuvalmistetta saaneilla 0,5 %, ja kun eGFR oli $45 - < 60$ ml/min/1,73 m², vastaavat luvut olivat 6,4 %, 3,7 % ja 0 %.

Hypoglykemia

Kliinisten lumevertailututkimusten yhdistetyssä aineistossa dokumentoidun hypoglykemian esiintymistiheys oli suurempi 5 mg:n (5 %) ja 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla (4,5 %) kuin lumeryhmän potilailla (2,9 %). Tässä potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli jokaisessa ryhmässä 0,4 %. Kun ertugliflotsiinia annettiin monoterapiana, hypoglykeemisten tapahtumien ilmaantuvuus oli molemmissa ertugliflotsiinia saaneissa ryhmissä 2,6 % ja lumeryhmässä 0,7 %. Kun sitä annettiin metformiinin lisähoitona, hypoglykeemisten tapahtumien ilmaantuvuus oli ertugliflotsiinia 5 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä 7,2 %, ertugliflotsiinia 15 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä 7,8 % ja lumeryhmässä 4,3 %.

Kun ertugliflotsiini lisättiin metformiiniin ja sitä verrattiin sulfonyyliureaan, hypoglykemian ilmaantuvuus oli suurempi sulfonyyliurearyhmässä (27 %) kuin ertugliflotsiinia saaneissa ryhmissä (ertugliflotsiinia 5 mg saaneessa ryhmässä 5,6 % ja ertugliflotsiinia 15 mg saaneessa ryhmässä 8,2 %).

Kun VERTIS CV -tutkimuksen alatutkimuksissa ertugliflotsiini lisättiin insuliinihoitoon (metformiinin kanssa tai ilman sitä), dokumentoidun hypoglykemian ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 39,4 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 38,9 % ja lumeryhmän potilailla 37,5 %. Kun ertugliflotsiini lisättiin sulfonyyliureaan, hypoglykemian ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 7,3 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 9,3 % ja lumeryhmän potilailla 4,2 %. Kun ertugliflotsiini lisättiin metformiiniin ja sulfonyyliureaan, hypoglykemian ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 20 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 26,5 % ja lumeryhmän potilailla 14,5 %.

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat peruslääkehoitona insuliinia, sulfonyyliureaa tai meglitinidejä, dokumentoitua hypoglykemiaa esiintyi 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista 36 prosentilla, 15 mg:n annoksia saaneista 27 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 36 prosentilla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Diabeettinen ketoasidoosi

VERTIS CV -tutkimuksessa ketoasidoosia todettiin ertugliflotsiinia saaneista 19:llä (0,3 %) ja lumevalmistetta saaneista kahdella (0,1 %). Seitsemässä muussa ertugliflotsiinin kehitysohjelmaan kuuluneessa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa ketoasidoosia todettiin ertugliflotsiinia saaneista potilaista kolmella (0,1 %) ja vertailuvalmisteita saaneista ei yhdelläkään (0 %) (ks. kohta 4.4).

Kohonnut veren kreatiniiniarvo / hidastunut glomerulusten suodatusnopeus ja munuaisiin liittyvät tapahtumat

Ertugliflotsiinihoidon alkuvaiheessa havaittu kreatiniinipitoisuuksien keskiarvon nousu ja eGFR-keskiarvon lasku korjautuivat yleensä, kun hoitoa jatkettiin. Potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa, muutokset olivat keskimäärin suurempia eivätkä palautuneet normaalitasolle viikkoon 26 mennessä. Nämä muutokset korjautuivat hoidon lopettamisen jälkeen.

VERTIS CV -tutkimuksessa ertugliflotsiinihoitoon liittyi alkuvaiheessa havaittu eGFR-keskiarvon lasku (viikolla 6; 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla $-2,7$ ml/min/1,73 m², 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla $-3,8$ ml/min/1,73 m² ja lumeryhmässä $-0,4$ ml/min/1,73 m²), minkä jälkeen arvot palautuivat lähtötasoa kohti. Pitkään jatkuneeseen ertugliflotsiinihoitoon liittyi hitaampi eGFR-arvon lasku kuin lumehoitoon (viikkoon 260 saakka).

VERTIS CV -tutkimuksessa munuaisiin liittyvien haittavaikutusten (esim. akuutin munuaisvaurion, munuaisten toiminnan heikkenemisen ja akuutin prerenaalisen vajaatoiminnan) ilmaantuvuus oli koko populaatiossa 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 4,2 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia

saaneilla 4,3 % ja lumeryhmän potilailla 4,7 %. Potilailla, joiden eGFR-arvo oli 30 – < 60 ml/min/1,73 m², tällaisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 9,7 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 10 % ja lumeryhmän potilailla 10,2 %.

Sukupuolielinten sieni-infektiot

Kolmen kliinisen lumevertailututkimuksen yhdistetyssä aineistossa naisten sukupuolielinten sieni-infektioita (esim. sukupuolielinten hiivainfektioita, sukupuolielinten sieni-infektioita, emättimen infektiota, vulviittia, ulkosynnyttimien ja emättimen hiivainfektioita, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektioita, vulvovaginiittia) esiintyi 9,1 prosentilla 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista, 12 prosentilla 15 mg:n annoksia saaneista ja 3 prosentilla lumevalmistetta saaneista naisista. Hoito keskeytettiin sukupuolielinten sieni-infektioiden vuoksi 0,6 prosentilla ertugliflotsiinia ja 0 prosentilla lumevalmistetta saaneista naisista (ks. kohta 4.4).

Samassa yhdistetyssä aineistossa miesten sukupuolielinten infektiota (esim. hiivasienen aiheuttamaa balaniittia, balanopostiittia, sukupuolielinten infektiota, sukupuolielinten sieni-infektioita) esiintyi 3,7 prosentilla 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista, 4,2 prosentilla 15 mg:n annoksia saaneista ja 0,4 prosentilla lumevalmistetta saaneista miehistä. Miesten sukupuolielinten sieni-infektioita esiintyi yleisemmin ympärileikkaamattomilla miehillä. Hoito keskeytettiin sukupuolielinten sieni-infektioiden vuoksi 0,2 prosentilla ertugliflotsiinia ja 0 prosentilla lumevalmistetta saaneista miehistä. Fimoosia raportoitiin harvoin, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

Virtsatieinfektiot

VERTIS CV -tutkimuksessa virtsatieinfektioita ilmeni 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista 12,2 %:lla, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista 12 %:lla ja lumeryhmän potilaista 10,2 %:lla. Vakavien virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 0,9 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 0,4 % ja lumeryhmän potilailla 0,8 %.

Seitsemässä muussa ertugliflotsiinin kehitysohjelmaan kuuluneessa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 4 %, 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla 4,1 % ja lumeryhmän potilailla 3,9 %. Suurin osa tapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia, eikä yhtään vakavaa tapausta raportoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ertugliflotsiinin ei havaittu aiheuttavan toksisia vaikutuksia, kun sitä annettiin suun kautta terveille tutkittaville kerta-annoksina enintään 300 mg ja toistuvina annoksina enintään 100 mg vuorokaudessa 2 viikon ajan. Mahdollisia akuutteja yliannoksen oireita tai merkkejä ei havaittu.

Yliannostapauksissa aloitetaan tavanomaiset tukitoimenpiteet (esim. poistetaan imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkaillaan potilaan kliinistä tilaa ja annetaan tukihoidtoa) potilaan kliinisestä tilasta riippuen. Ertugliflotsiinin poistumista hemodialyysissä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, natrium-glukoosi-kuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät, ATC-koodi: A10BK04.

Vaikutusmekanismi

SGLT2 on tärkein kuljettajaproteiini, joka huolehtii glukoosin imeytymisestä alkuvirtsasta takaisin verenkiertoon. Ertugliflotsiini on voimakas, selektiivinen ja palautuva SGLT2:n estäjä. Estämällä SGLT2:n toimintaa ertugliflotsiini vähentää suodattuneen glukoosin takaisinimeytymistä munuaisista ja laskee glukoosin munuaiskynnystä, mikä lisää glukoosin erittymistä virtsaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Glukoosin erittyminen virtsaan ja virtsamäärä

Virtsan erittyvän glukoosimäärän havaittiin lisääntyvän annosriippuvaisesti terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ertugliflotsiinin kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Annos-vastemallinnus osoittaa, että tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla glukoosi erittyy virtsaan lähes täydellisesti 5 mg:n ja 15 mg:n ertugliflotsiiniannosten jälkeen: 5 mg:n annoksen jälkeen estovaikutus on 87 % ja 15 mg:n annoksen jälkeen 96 % maksimaalisesta estosta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonitauteihin liittyvän sairastuvuuden ja kuolleisuuden pienentäminen kuuluvat oleellisesti tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Ertugliflotsiinia on tutkittu monoterapiana ja yhdistettynä metformiiniin, sitagliptiiniin, sulfonyyliureaan, insuliiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä), metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmään sekä metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmään ja verrattuna sulfonyyliureaan (glimepiridiin). Ertugliflotsiinia on tutkittu myös tyypin 2 diabetesta ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Ertugliflotsiinin veren glukoosipitoisuutta pienentävää tehoa ja turvallisuutta on tutkittu seitsemässä satunnaistetussa, faasin 3 kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa sitä verrattiin lumevalmisteeseen tai vaikuttavaan vertailuaineeseen. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 4863 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, ja yhdessä näistä tutkimuksista oli mukana 468 kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta. Potilaista 76,8 % oli valkoihoisia, 13,3 % aasialaisia, 5,0 % mustaihoisia ja 4,8 % muita. Latinalaisamerikkalaisten potilaiden osuus koko potilasjoukosta oli 24,2 %. Potilaiden keski-ikä oli 57,8 vuotta (vaihteluväli 21–87 vuotta), ja 25,8 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita ja 4,5 % oli ≥ 75 -vuotiaita.

Lisäksi tehtiin sydän- ja verisuonitautitapahtumia koskeva tutkimus (VERTIS CV). VERTIS CV -tutkimukseen otettiin 8 246 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja aiemmin todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti. Näistä potilaista 1 776:lla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. VERTIS CV -tutkimukseen kuului myös alatutkimuksia, joissa arvioitiin ertugliflotsiinin veren glukoosipitoisuutta pienentävää tehoa ja turvallisuutta, kun sitä käytettiin muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien hoitojen lisänä.

Glukoositasapaino

Monoterapia

Ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 26 viikon monikeskus-lumevertailututkimuksessa 461 potilaalla, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa ruokavaliolla ja liikunnalla. Potilaat, jotka eivät saaneet mitään verensokeria

alentavaa peruslääkitystä, satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat kerran vuorokaudessa 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Viikon 26 tulokset lumevertailututkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia annettiin monoterapiana *

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Lume
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Lähtötaso (keskiarvo)	8,2	8,4	8,1
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-0,8	-1,0	0,2
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-1,0 [‡] (-1,2, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4, -0,9)	
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Paino (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Lähtötaso (keskiarvo)	94,0	90,6	94,2
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-1,8 [‡] (-2,6, -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0, -1,3)	

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (least squares, LS) keskiarvot korjattuina ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen, lähtötilan eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna.

[§] p < 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Ertugliflotsiini metformiinin lisähoitona

Metformiinin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteeseen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 26 viikon monikeskustutkimuksessa 621 potilaalla, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinihoidolla (≥ 1500 mg/vrk). Potilaat saivat satunnaistetusti 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin lisäksi (ks. taulukko 3).

Taulukko 3: Viikon 26 tulokset lumevertailututkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia käytettiin yhdessä metformiinin kanssa*

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Lume
HbA_{1c} (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Lähtötaso (keskiarvo)	8,1	8,1	8,2
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)	
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Paino (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Lähtötaso (keskiarvo)	84,9	85,3	84,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-1,7 [‡] (-2,2, -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2, -1,0)	

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen, lähtötilanteen eGFR-arvon, satunnaistamisen ositteena käytetyn menopausaalisen statuksen sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] $p \leq 0,001$ lumevalmisteeseen verrattuna.

[§] $p < 0,001$ lumevalmisteeseen verrattuna (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Ertugliflotsiini metformiinin lisähoitona verrattuna glimepiridiin

Metformiiniin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin vaikuttavaan vertailuaineeseen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 52 viikon monikeskustutkimuksessa 1 326 potilaalla, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinihoidolla. Näille potilaille, jotka saivat metformiinia monoterapiana ($\geq 1\ 500$ mg/vrk), annettiin satunnaistetusti 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai glimepiridiä kerran vuorokaudessa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin lisäksi. Glimepiridin aloitusannos oli 1 mg/vrk, jota titrattiin ylöspäin, enintään annokseen 6 tai 8 mg/vrk (riippuen kunkin maan hyväksytystä enimmäisannoksesta) tai suurimpaan siedettyyn annokseen, tai alaspäin hypoglykemian välttämiseksi tai korjaamiseksi. Glimepiridin keskivuorokausiannos oli 3,0 mg (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Viikon 52 tulokset vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä tutkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia verrattiin glimepiridiin lisähoitona potilailla, joiden tila ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa metformiinilla*

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Glimepiridi
HbA_{1c} (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Lähtötaso (keskiarvo)	7,8	7,8	7,8
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Ero glimepiridiin verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 [‡] (-0,0, 0,2)	
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Paino (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Lähtötaso (keskiarvo)	87,9	85,6	86,8
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-3,0	-3,4	0,9
Ero glimepiridiin verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 [§] (-4,8, -3,8)	

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen, lähtötilanteen eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] Hoidot katsotaan yhdenvertaisiksi (non-inferiority), kun eron keskiarvon kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin (CI) yläraja on alle 0,3 %.

[§] p < 0,001 glimepiridiin verrattuna.

Tutkimus ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmästä metformiinin lisähoitona

Yhteensä 1233 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes, oli mukana vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä 26 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, jossa ertugliflotsiinin (5 mg:n tai 15 mg:n annoksina) ja sitagliptiinin (100 mg) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin näihin lääkeaineisiin yksinään käytettyinä. Potilaat, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinilla ($\geq 1\ 500$ mg/vrk), jaettiin satunnaistetusti viiteen vaikuttavaa lääkitystä saavaan hoitohaaraan: ertugliflotsiini 5 mg tai 15 mg, sitagliptiini 100 mg tai sitagliptiini 100 mg yhdessä 5 mg:n tai 15 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun ertugliflotsiinin kanssa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin lisäksi (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Viikon 26 tulokset tutkimuksesta, jossa verrattiin ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmää näihin molempiin lääkeaineisiin yksinään metformiinin lisähoitona*

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Sitagliptiini 100 mg	Ertugliflotsiini 5 mg + sitagliptiini 100 mg	Ertugliflotsiini 15 mg + sitagliptiini 100 mg
HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Lähtötaso (keskiarvo)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Ero verrattuna sitagliptiiniin ertugliflotsiiniin, 5 mg ertugliflotsiiniin, 15 mg (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3) -0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3) -0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Paino (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Lähtötaso (keskiarvo)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Ero sitagliptiiniin verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan, lähtötilanteen eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] p < 0,001 vertailuryhmään verrattuna.

[§] p < 0,001 verrattuna vastaavaan ertugliflotsiinin tai sitagliptiinin annokseen (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Ertugliflotsiini metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisähoitona

Yhteensä 463 potilasta, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa metformiinilla ($\geq 1\ 500$ mg/vrk) ja sitagliptiinilla (100 mg kerran vuorokaudessa), osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun 26 viikon monikeskustutkimukseen, jossa ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteseen. Potilaat saivat satunnaistetusti 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa peruslääkehoitona jatkuvan metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisäksi (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Viikon 26 tulokset lisähoitotutkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia annettiin yhdessä metformiinin ja sitagliptiinin kanssa*

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Lume
HbA_{1c} (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Lähtötaso (keskiarvo)	8,1	8,0	8,0
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Paino (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Lähtötaso (keskiarvo)	87,6	86,6	86,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen, lähtötilan eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna.

[§] p < 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmähoito

Sitagliptiiniin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteeseen 26 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa 291 potilaalla, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa ruokavaliolla ja liikunnalla. Näille potilaille, jotka eivät saaneet mitään verensokeria alentavaa peruslääkitystä, annettiin satunnaistetusti kerran vuorokaudessa 5 mg ertugliflotsiinia tai 15 mg ertugliflotsiinia sitagliptiiniin (100 mg) yhdistettynä tai lumevalmistetta (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Viikon 26 tulokset ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmähoitotutkimuksesta*

	Ertugliflotsiini 5 mg + sitagliptiini	Ertugliflotsiini 15 mg + sitagliptiini	Lume
HbA_{1c} (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Lähtötaso (keskiarvo)	8,9	9,0	9,0
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-1,2 [‡] (-1,5, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6, -0,9)	
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Paino (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Lähtötaso (keskiarvo)	90,8	91,3	95,0
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-2,0 [‡] (-3,0, -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1, -1,1)	

* N sisältää kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimusvalmistetta ja joilla on vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

[§] p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Ertugliflotsiini insuliinin lisähoitona (metformiinin kanssa tai ilman sitä)

18 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa veren glukoosipitoisuutta koskevassa VERTIS CV -tutkimuksen monikeskusalatutkimuksessa yhteensä 1 065 potilaalle joilla oli tyypin 2 diabetes ja aiemmin todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti sekä riittämätön glukoositasapaino (hemoglobiini A_{1c} [HbA_{1c}] 7–10,5 %) ja peruslääkehoitona insuliini \geq 20 yksikköä/vrk (59 % potilaista sai myös metformiinihoitoa annoksilla \geq 1 500 mg/vrk), annettiin satunnaistetusti 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Viikon 18 tulokset lisähoitotutkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia annettiin yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman sitä) potilaille, joilla oli tyypin 2 diabetes*

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Lume
HbA_{1c} (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Lähtötaso (keskiarvo)	8,4	8,4	8,4
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-0,6 [‡] (-0,7, -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8, -0,5)	
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Paino (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Lähtötaso (keskiarvo)	93,8	92,1	93,3
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-1,6 [‡] (-2,1, -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4, -1,4)	

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan, insuliiniositteen, lähtötilanteen eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

[§] p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Ertugliflotsiini metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmän lisähoitona

18 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa veren glukoosipitoisuutta koskevassa VERTIS CV -tutkimuksen monikeskusalatutkimuksessa yhteensä 330 potilaalle, joilla oli tyypin 2 diabetes ja aiemmin todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti sekä riittämätön glukoositasapaino (HbA_{1c} 7–10,5 %) ja peruslääkehoitona metformiini \geq 1 500 mg/vrk ja sulfonyyliurea, annettiin satunnaistetusti 5 mg ertugliflotsiinia, 15 mg ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa (ks. taulukko 9).

Taulukko 9: Viikon 18 tulokset lisähoitotutkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia annettiin yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa potilaille, joilla oli tyypin 2 diabetes*

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Lume
HbA_{1c} (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Lähtötaso (keskiarvo)	8,4	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0, -0,5)	
Potilaita [N (%)], joilla HbA_{1c} oli < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Paino (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Lähtötaso (keskiarvo)	92,1	92,9	90,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-1,6 [‡] (-2,3, -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6, -1,2)	

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan, lähtötilanteen eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

[§] p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna (perustuu korjattuihin ristitulosuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta

26 viikon pituinen lumevertailututkimus

Ertugliflotsiinin tehoa arvioitiin myös erikseen diabetespotilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (468 potilasta, joiden eGFR-arvo oli $\geq 30 - < 60$ ml/min/1,73 m²).

HbA_{1c}-arvon pienimmän neliösumman (LS) keskiarvon (95 % CI) muutokset lähtötasosta olivat lumevalmistetta saaneilla potilailla -0,26 (-0,42, -0,11), 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla -0,29 (-0,44, -0,14) ja 15 mg:n annoksia saaneilla -0,41 (-0,56, -0,27). HbA_{1c}-arvon lasku ei poikennut ertugliflotsiinia saaneissa hoitohaaroissa merkittävästi lumevalmistetta saaneista. Etukäteen määriteltäviä veren glukoosipitoisuutta pienentävän tehon analyysiä heikensi veren glukoosipitoisuutta pienentävän kielletyn lääkkeen samanaikainen käyttö. Myöhemmissä analyysissä, josta suljettiin pois kiellettyä lääkettä käyttäneet potilaat, lumekorjattu HbA_{1c}-arvon lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla -0,14 (-0,36, 0,08) ja 15 mg:n annoksia saaneilla -0,33 (-0,55, -0,11).

18 viikon pituinen lumevertailututkimus

VERTIS CV -tutkimuksessa 1 776 potilaalla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja aiemmin todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti, oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR $\geq 30 - < 60$ ml/min/1,73 m²). Näistä potilaista 1 319:llä eGFR oli $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m², mukaan lukien 879 ertugliflotsiinille altistunutta potilasta (ks. taulukko 10), ja 457:llä eGFR oli $\geq 30 - < 45$ ml/min/1,73 m², mukaan lukien 299 ertugliflotsiinille altistunutta potilasta.

Taulukko 10: Viikon 18 tulokset tutkimuksesta, jossa ertugliflotsiinia annettiin potilaille, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja sydän- ja verisuonitauti sekä lähtötilanteen eGFR ≥ 45 – < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertugliflotsiini 5 mg	Ertugliflotsiini 15 mg	Lume
HbA_{1c} (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Lähtötaso (keskiarvo)	8,2	8,2	8,2
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-0,3 [‡] (-0,4, -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4, -0,2)	
Paino (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Lähtötaso (keskiarvo)	92,1	92,5	92,3
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)	-1,3 [‡] (-1,7, -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8, -1,0)	

* N sisältää kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat, joilla oli vähintään yksi mittaustulos lopputulosmuuttujasta.

[†] Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina ajan, lähtötilanteen eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

Potilailla, joiden eGFR-arvo oli ≥ 30 – < 45 ml/min/1,73 m², HbA_{1c}-arvon laskussa lähtötilanteesta viikkoon 18 oli merkitsevä ero lumevalmistetta saaneiden ja 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneiden välillä, mutta ero ei ollut merkitsevä lumevalmistetta saaneiden ja 15 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneiden välillä.

Plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo

Kolmessa lumevertailututkimuksessa ertugliflotsiini laski plasman glukoosin paastoarvoa tilastollisesti merkitsevästi. Yksinään käytettynä ertugliflotsiini laski plasman glukoosin paastoarvoa 5 mg:n annoksina 1,92 mmol/l ja 15 mg:n annoksina 2,44 mmol/l. Kun ertugliflotsiinia annettiin metformiinin lisähoitona, vastaavat luvut olivat 1,48 mmol/l ja 2,12 mmol/l, ja kun sitä annettiin metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisähoitona, luvut olivat 1,40 mmol/l ja 1,74 mmol/l.

Ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmähoito laski plasman glukoosin paastoarvoa merkitsevästi enemmän kuin sitagliptiini tai ertugliflotsiini yksinään tai lumevalmiste. Ertugliflotsiinin (5 mg:n tai 15 mg:n annoksina) ja sitagliptiinin yhdistelmä laski plasman glukoosin paastoarvoa 0,46–0,65 mmol/l enemmän kuin ertugliflotsiini yksinään tai 1,02–1,28 mmol/l enemmän kuin sitagliptiini yksinään. Kun ertugliflotsiinia annettiin sitagliptiiniin yhdistettynä 5 mg:n annoksina, lumekorjattu lasku oli 2,16 mmol/l, ja kun sitä annettiin 15 mg:n annoksina, lasku oli 2,56 mmol/l.

Teho potilailla, joiden lähtötason HbA_{1c} on ≥ 8 %

Kun ertugliflotsiinia annettiin ainoana lääkehoitona ruokavalion ja liikunnan lisäksi potilaille, joiden HbA_{1c}:n lähtöarvo oli 7–10,5 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA_{1c}:n lähtöarvo oli ≥ 8 %, lumekorjattu HbA_{1c}-arvon lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 1,11 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 1,52 %.

Kun ertugliflotsiinia annettiin metformiinin lisähoitona potilaille, joiden HbA_{1c}:n lähtöarvo oli 7–10,5 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA_{1c}:n lähtöarvo oli ≥ 9 %, lumekorjattu HbA_{1c}-arvon lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 1,31 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 1,43 %.

Kun ertugliflotsiinia annettiin yhdessä sitagliptiinin kanssa potilaille, joiden glukoositasapainoa ei saatu riittävästi hallintaan metformiinilla ja joiden HbA_{1c}:n lähtöarvo oli 7,5–11 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA_{1c}:n lähtöarvo oli ≥ 10 %, HbA_{1c}-arvon lasku oli 5 mg:n

ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 2,35 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 2,66 %. Kun ertugliflotsiinia annettiin yksinään, HbA_{1c}-arvon lasku oli 5 mg:n annoksia käytettäessä 2,10 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 1,30 %, ja kun sitagliptiinia annettiin yksinään, HbA_{1c}-arvon lasku oli 1,82 %.

Aterianjälkeinen glukoosiarvo

Tutkimuksessa, jossa ertugliflotsiinia annettiin yksinään, 2 tuntia aterian jälkeen mitattu glukoosiarvo laski tilastollisesti merkitsevästi: lumekorjattu lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 3,83 mmol/l ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 3,74 mmol/l.

Verenpaine

Ertugliflotsiini laski systolista verenpainetta kolmessa 26 viikon lumevertailututkimuksessa. Tilastollisesti merkitsevä lumekorjattu systolisen verenpaineen lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 2,9–3,7 mmHg ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 1,7–4,5 mmHg.

Vaikuttavalla vertailuaineella, glimepiridillä, tehdyssä 52 viikon tutkimuksessa systolinen verenpaine laski lähtötasosta 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 2,2 mmHg ja 15 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä 3,8 mmHg, ja glimepiridiä saaneessa ryhmässä systolinen verenpaine nousi lähtötasosta 1,0 mmHg.

Alaryhmäanalyysi

Ertugliflotsiinihoitoa saaneilla tyypin 2 diabetesta sairastaneilla potilailla havaittiin kliinisesti merkityksellinen HbA_{1c}-arvojen lasku iän, sukupuolen, etnisen taustan, maantieteellisen alueen, lähtötilanteen painoindeksin (BMI), lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon ja tyypin 2 diabeteksen keston mukaan määritellyissä alaryhmissä.

Sydän- ja verisuonitautitapahtumat

Ertugliflotsiinihoidon vaikutusta sydän- ja verisuonitautitapahtumien riskiin aikuispotilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja aiemmin todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti, arvioitiin VERTIS CV -tutkimuksessa, joka oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, tapahtumalähtöinen monikeskustutkimus. Tutkimuksessa verrattiin merkittävän kardiovaskulaarisen haittatapahtuman (MACE) ilmenemisen riskiä ertugliflotsiinihoidon ja lumehoidon välillä, kun niitä annettiin lisähoitona ja käytettiin samanaikaisesti diabeteksen ja ateroskleroottisen sydän- ja verisuonitautin tavanomaisen hoidon kanssa.

Potilaita satunnaistettiin yhteensä 8 246 (lume: N = 2 747, ertugliflotsiini 5 mg: N = 2 752, ertugliflotsiini 15 mg: N = 2 747), ja seuranta-ajan mediaani oli 3 vuotta. Potilaiden ikäkeskiarvo oli 64 vuotta, ja noin 70 % oli miehiä.

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli lähtötilanteessa tyypin 2 diabetes, joka ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa (HbA_{1c} vähintään 7 %). Potilailla oli ollut tyypin 2 diabetes keskimäärin 13 vuotta, HbA_{1c}-keskiarvo lähtötilanteessa oli 8,2 % ja eGFR-keskiarvo oli 76 ml/min/1,73 m². Lähtötilanteessa potilaiden hoitoon kuului yksi (32 %) tai useampia (67 %) diabeteslääkkeitä, mukaan lukien metformiini (76 %), insuliini (47 %), sulfonyyliureat (41 %), dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät (11 %) ja glukagoninkaltainen peptidi 1-(GLP-1)reseptoriagonistit (3 %).

Lähes kaikilla potilailla (99 %) oli aiemmin todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti lähtötilanteessa. Noin 24 %:lla potilaista oli aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta. VERTIS CV -tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäisen MACE-tapahtuman (kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus) ilmenemiseen.

Ertugliflotsiini oli MACE-tapahtumien suhteen vähintään samanveroinen kuin lumevalmiste (ks. taulukko 11). Yksittäisten 5 mg ja 15 mg annosten tulokset olivat yhdenmukaisia yhdistettyjen annosryhmien tulosten kanssa.

Ertugliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla oli vähemmän sairaalahoitajaksoja sydämen vajaatoiminnan vuoksi kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (ks. taulukko 11 ja kuva 1).

Taulukko 11: MACE-päätetapahtuman ja sen osatekijöiden sekä sydämen vajaatoiminnasta johtuneiden sairaalahoitojaksojen analyysi VERTIS CV -tutkimuksesta*

Päätetapahtuma [†]	Lumevalmiste (N = 2 747)		Ertugliflotsiini (N = 5 499)		Riskiteheyksien suhde vs. lume (CI) [‡]
	N (%)	Tapahtumien määrä (100 potilasvuotta kohti)	N (%)	Tapahtumien määrä (100 potilasvuotta kohti)	
MACE (kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85, 1,11)
Ei-fataali sydäninfarkti	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86, 1,27)
Ei-fataali aivohalvaus	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76, 1,32)
Kardiovaskulaarikuolema	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77, 1,11)
Sairaalahoitajakso sydämen vajaatoiminnan vuoksi[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54, 0,90)

N = potilaiden määrä, CI = luottamusväli.

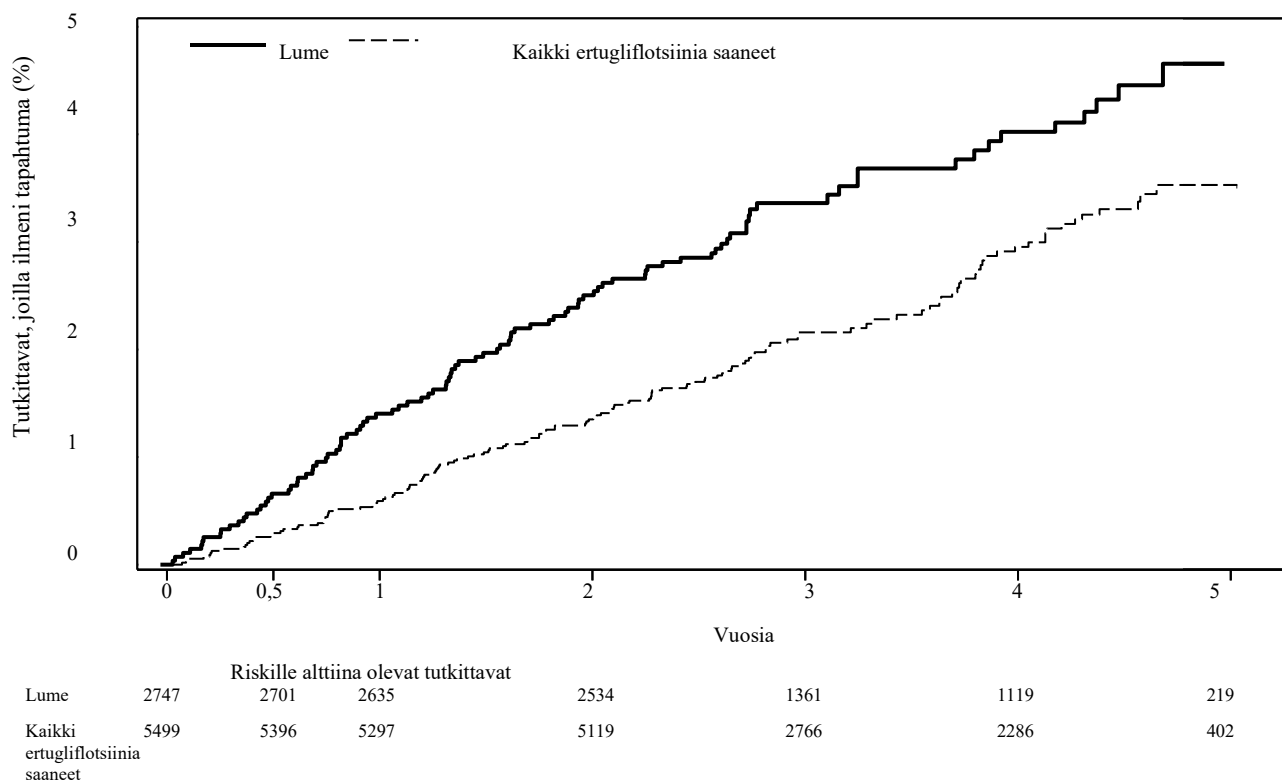
* Lähtöryhmien mukainen analyysipopulaatio.

[†] MACE-tapahtumia arvioitiin tutkittavilla, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä, ja niiden tutkittavien kohdalla, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön ennen tutkimuksen loppua, tiedot rajattiin sellaisten tapahtumien osalta, jotka ilmenivät yli 365 päivää viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Muut päätetapahtumat arvioitiin kaikkien satunnaistettujen tutkittavien osalta ja sellaisten tapahtumien osalta, jotka ilmenivät milloin tahansa ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen ottamisen jälkeen, viimeisen yhteydenottopäivään saakka. Ensimmäisten tapahtumien kokonaismäärä analysoitiin kunkin päätetapahtuman osalta.

[‡] MACE-tapahtumien osalta näytetään 95,6 %:n luottamusväli ja muiden päätetapahtumien osalta 95 %:n luottamusväli.

[#] Tapahtuman tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu, sillä se ei ollut osa ennalta määriteltä vaiheittaista koemenettelyä.

Kuva 1: Aika ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitojaksoon



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ertugliflotsiinien käytöstä tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä

Ertugliflotsiinin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Vakaan tilan aikana plasman AUC:n keskiarvo oli 398 ng·h/ml ja C_{max} -keskiarvo oli 81 ng/ml, kun ertugliflotsiinia annettiin 5 mg kerran vuorokaudessa, ja kun ertugliflotsiinia annettiin 15 mg kerran vuorokaudessa, vastaavat arvot olivat 1193 ng·h/ml ja 268 ng/ml. Vakaa tila saavutetaan 4–6 vuorokauden kuluttua, kun ertugliflotsiini annetaan kerran vuorokaudessa. Ertugliflotsiinin farmakokinetiikka ei ole ajasta riippuvaa, ja enintään 10–40 % kumuloituu plasmaan toistuvien annosten jälkeen.

Imeytyminen

Kun ertugliflotsiinia annetaan 5 mg:n ja 15 mg:n kerta-annoksena suun kautta tyhjään mahaan, ertugliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluttua annoksesta (T_{max} -mediaani). Kun ertugliflotsiinia annetaan 0,5–300 mg kerta-annoksena tai 1–100 mg toistuvina annoksina, plasman C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annokseen. Suun kautta annetun ertugliflotsiinin absoluuttinen hyötyosuus on 15 mg:n annoksen jälkeen noin 100 %.

Runsaasti rasvaa sisältävän kaloripitoisen aterian jälkeen annetun ertugliflotsiinin C_{max} pienenee 29 % ja T_{max} pitenee 1 tunnin paastoarvoihin verrattuna, mutta AUC ei muutu. Ruoan havaittua vaikutusta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä, ja ertugliflotsiini voidaan

antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan. Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa ertugliflotsiinia annettiin ateria-ajoista riippumatta.

Ertugliflotsiini on P-glykoproteiini- (P-gp) ja BCRP- (breast cancer resistance protein) -kuljettajaproteiinien substraatti.

Jakautuminen

Laskimoon annetun ertugliflotsiiniannoksen jälkeen vakaan tilan aikainen jakautumistilavuuden keskiarvo on 86 litraa. Ertugliflotsiini sitoutuu plasman proteiineihin 93,6-prosenttisesti plasman ertugliflotsiinipitoisuudesta riippumatta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei muuta merkittävästi lääkeaineen sitoutumista plasman proteiiniin. Veren ja plasman ertugliflotsiinipitoisuuksien suhde on 0,66.

Ertugliflotsiini ei ole orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT1, OAT3), orgaanisten kationien kuljettajaproteiinien (OCT1, OCT2) eikä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP1B1, OATP1B3) substraatti *in vitro*.

Biotransformaatio

Metaboloituminen on ertugliflotsiinin ensisijainen poistumismekanismi. Ertugliflotsiinin tärkein metaboloitumistie on UGT1A9:n ja UGT2B7:n välityksellä tapahtuva O-glukuronidaatio kahdeksi glukuronidiksi, jotka ovat farmakologisesti inaktiivisia kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. CYP-entsyymien välityksellä tapahtuva ertugliflotsiinin (oksidatiivinen) metaboloituminen on vähäistä (12 %).

Eliminaatio

Laskimoon annetun 100 µg:n annoksen jälkeen systeeminen plasmapuhdistuma oli 11 l/h (keskiarvo). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella arvioitu eliminaation puoliintumisajan keskiarvo oli 17 tuntia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Kun [¹⁴C]-merkittyä ertugliflotsiinia annettiin oraaliuoksena terveille tutkittaville, lääkkeestä peräisin olevasta radioaktiivisuudesta noin 41 % erittyi ulosteeseen ja 50 % virtsaan. Vain 1,5 % annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana ertugliflotsiinina virtsaan ja 34 % muuttumattomana ertugliflotsiinina ulosteeseen, mikä johtuu todennäköisesti glukuronidimetaboliittien erittymisestä sappeen ja hydrolysoitumisesta sen jälkeen lähtöaineeksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Faasin 1 kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvon perusteella), annettiin kerta-annoksena 15 mg ertugliflotsiinia. Näillä potilailla ertugliflotsiinin AUC-arvot suurenevät keskimäärin ≤ 1,7-kertaisiksi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Näitä ertugliflotsiinin AUC-arvojen muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Ertugliflotsiinin C_{max}-arvot eivät poikenneet toisistaan kliinisesti merkittävästi eri munuaistoimintaryhmissä. Glukoosin vuorokausieritys virtsaan väheni munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuessa (ks. kohta 4.4). Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut ertugliflotsiinin sitoutumiseen plasman proteiineihin.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokituksen perusteella) ei suurentanut ertugliflotsiinialtistusta. Ertugliflotsiinin AUC pieneni noin 13 % ja C_{max} noin 21 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tätä ertugliflotsiinialtistuksen pienenemistä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Child-Pugh-luokan C (vaikeaa) maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kliinistä kokemusta. Kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut ertugliflotsiinin sitoutumiseen plasman proteiineihin.

Pediatriset potilaat

Ertugliflotsiinia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

Iän, painon, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutukset

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, painolla, sukupuolella ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ertugliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Ertugliflotsiinin in vitro -tutkimukset

In vitro -tutkimuksissa ertugliflotsiini ja ertugliflotsiiniglukuronidit eivät estäneet eivätkä inaktivoineet CYP-entsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ja 3A4 eivätkä indusoineet CYP-entsyymejä 1A2, 2B6 ja 3A4. Ertugliflotsiini ja ertugliflotsiiniglukuronidit eivät estäneet UGT-entsyymien 1A6, 1A9 ja 2B7 toimintaa *in vitro*. Suurempina pitoisuuksina, jotka eivät ole kliinisesti merkittäviä, ertugliflotsiini oli UGT-entsyymien 1A1 ja 1A4 heikko estäjä *in vitro*. Ertugliflotsiiniglukuronidit eivät vaikuttaneet näihin isoformeihin. Kaiken kaikkiaan on epätodennäköistä, että ertugliflotsiini vaikuttaisi näiden entsyymien välityksellä eliminoituvien samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Ertugliflotsiini tai ertugliflotsiiniglukuronidit eivät estä merkittävässä määrin P-gp-, OCT2-, OAT1- tai OAT3-kuljettajaproteiinien eivätkä OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajapolypeptidien toimintaa kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina *in vitro*. Kaiken kaikkiaan on epätodennäköistä, että ertugliflotsiini vaikuttaisi näiden kuljettajien substraatteina toimivien samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, akuuttia toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Yleinen toksisuus

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ertugliflotsiinia annettiin suun kautta hiirille 13 viikon, rotille 26 viikon ja koirille 39 viikon ajan. Haitallisiksi katsottuja toksisuuteen viittaavia merkkejä havaittiin yleensä altistustasoilla, jotka olivat vähintään 77-kertaisia verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen (vapaa fraktio, AUC) suositeltua kliinistä enimmäisannosta (15 mg/vrk) käytettäessä. Useimmat toksiset vaikutukset sopivat virtsan kautta tapahtuvan glukoosin poistumisen farmakologisiin seurauksiin. Niitä olivat painon lasku ja kehon rasvamäärän pieneneminen, lisääntynyt ravinnonkulutus, ripuli, kuivuminen, seerumin glukoosipitoisuuden pieneneminen sekä proteiiniaineenvaihdunnan ja glukoosin uudismuodostuksen nopeutumiseen ja elektrolyyttihäiriöihin viittaava muiden seerumista mitattujen arvojen kohoaminen ja virtsamuutokset, kuten polyuria, glukosuria ja kalsiuria. Glukosuriaan ja/tai kalsiuriaan liittyviä mikroskooppisia muutoksia havaittiin ainoastaan jyrksijöillä, ja niitä olivat munuaistiehyiden laajeneminen, lisämunuaisten zona glomerulosan hypertrofia (rotilla) ja hohkaluun lisääntyminen (rotilla). Koirilla ei havaittu haitallisia toksisia vaikutuksia oksentelua lukuun ottamatta annostasolla, joka oli 379-kertainen verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen (vapaa fraktio, AUC) suositeltua kliinistä enimmäisannosta (15 mg/vrk) käytettäessä.

Karsinogeneesi

Hiirten 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ertugliflotsiinia annettiin suun kautta 5, 15 ja 40 mg/kg/vrk. Ertugliflotsiiniin liittyviä neoplastisia löydöksiä ei saatu, kun annostus oli enintään 40 mg/kg/vrk (noin 41-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen vapaan fraktion AUC-arvon perusteella käytettäessä suositeltua kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk). Rottien 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ertugliflotsiinia annettiin suun kautta 1,5, 5 ja 15 mg/kg/vrk. Ertugliflotsiiniin liittyviin neoplastisiin löydöksiin kuului hyvänlaatuisten

lisämunuaisytimen feokromosytoomien lisääntynyt ilmaantuvuus urosrotilla annostasolla 15 mg/kg/vrk. Tämän löydöksen katsottiin johtuvan hiilihydraatin imeytymishäiriöstä, joka aiheutti kalsiumtasapainon muutoksen, eikä sillä katsottu olevan merkitystä ihmiseen kohdistuvan riskin kannalta. Vaikutukseton annostaso (NOEL) neoplasian suhteen oli 5 mg/kg/vrk (noin 16-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen (vapaa fraktio) käytettäessä suositeltua kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk).

Mutageneesi

Ertugliflotsiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen metabolisesta aktivaatiosta riippumatta mikrobeilla tehdyssä takaisinmutaatiokokeessa, *in vitro* sytogeneettisessä testissä (ihmisen lymfosyyteissä) eikä *in vivo* rotan mikrotumatestissä.

Lisääntymistoksisuus

Rottien hedelmällisyys- ja alkionkehitystutkimuksessa uros- ja naarasrotille annettiin ertugliflotsiinia 5, 25 ja 250 mg/kg/vrk. Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu annostasolla 250 mg/kg/vrk (noin 386-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen vapaan fraktion AUC-vertailujen perusteella käytettäessä suositeltua kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk). Ertugliflotsiini ei vaikuttanut haitallisesti alkionkehitykseen rotilla eikä kaniineilla, kun emon altistus oli rotilla 239-kertainen ja kaniineilla 1 069-kertainen verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen AUC-arvon perusteella suositeltua kliinistä enimmäisannosta (15 mg/vrk) käytettäessä. Kun rotille annettiin emolle toksisia annoksia (250 mg/kg/vrk), sikiöiden elinkykyisyys oli heikompi ja sisäelinten epämuodostumia havaittiin enemmän emojen altistuksen ollessa 510-kertainen kliinisen enimmäisannoksen (15 mg/vrk) aikaansaamaan altistukseen verrattuna.

Pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa havaittiin rotilla postnataalisesta kasvun ja kehityksen heikkenemistä, kun ertugliflotsiinia annettiin tiheyden 6. päivästä imetyksen 21. päivään annoksina ≥ 100 mg/kg/vrk (arviolta 239-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen AUC-arvon perusteella käytettäessä kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk). Sukukypsyys saavuttaminen viivästyivät molemmilla sukupuolilla, kun annos oli 250 mg/kg/vrk (arviolta 620-kertainen annos AUC-arvon perusteella verrattuna suositeltuun kliiniseen enimmäisannokseen, 15 mg/vrk).

Kun ertugliflotsiinia annettiin nuorille rotille postnataalisesti 21. päivästä 90. päivään, mikä vastaa munuaisten kehitysvaihetta ihmisellä raskauden toisen kolmanneksen lopussa ja kolmannen kolmanneksen aikana, havaittiin munuaisten painon nousua, munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista ja munuaistiehyiden mineralisaatiota altistustasolla, joka oli 13-kertainen verrattuna kliiniseen enimmäisannokseen (15 mg/vrk) AUC-arvon perusteella. Luustovaikutuksia (reisiluun lyhenemistä, hohkaluun lisääntymistä reisiluussa) sekä puberteetin viivästymistä havaittiin altistustasolla, joka oli 817-kertainen verrattuna suositeltuun kliiniseen enimmäisannokseen (15 mg/vrk) AUC-arvon perusteella. Munuaisiin ja luustoon kohdistuvat vaikutukset eivät korjautuneet kokonaan 1 kuukauden toipumisjakson aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910/6 (E464)
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 3350 (E1521)
Triasetiini (E1518)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alu/PVC/PA/Alu-läpipainopakkaukset.

Pakkauksessa on 14, 28, 30, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia läpipainolevyissä, joissa ei ole repäisykohtaa.

Pakkauksessa on 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina läpipainolevyihin, joissa on repäisykohta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Steglatro 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. maaliskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. marraskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.