

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Steglujan 5 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Steglujan 5 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappoa määrän, joka vastaa 5 mg ertugliflotsiinia, sekä sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappoa määrän, joka vastaa 15 mg ertugliflotsiinia, sekä sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Steglujan 5 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beigen värisiä, mantelinmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 12 x 7,4 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”554” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskeita, mantelinmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 12 x 7,4 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”555” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Steglujan on tarkoitettu 18 vuotta täyttäneille aikuisille tyyppin 2 diabetes mellituksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan ohella:

- parantamaan glukoositasapainoa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinilla ja/tai sulfonyyliurealla sekä jommallakummalla Steglujanin vaikuttavista aineista.
- potilaille, jotka saavat jo ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmähoitoa erillisinä tabletteina.

(Tutkimustuloksia yhdistelmähoidoista ja vaikutuksista glukoositasapainoon on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut aloitusannos on 5 mg ertugliflotsiinia/100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Jos aloitusannos on hyvin siedetty, annos voidaan nostaa 15 mg:aan ertugliflotsiinia/100 mg:aan sitagliptiinia kerran vuorokaudessa, ellei glukoositasapaino ole riittävän hyvä.

Ertugliflotsiiniannos voidaan pitää ennallaan ertugliflotsiinihoitoa saavilla potilailla, jotka siirtyvät Steglujan-hoitoon.

Kun Steglujan-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin tai jonkin insuliinineritystä lisäävän valmisteen 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 Steglujan-hoito aloitetaan (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtuminen

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminnan arvioimista suositellaan ennen Steglujan-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 Steglujan-hoito 5 mg/100 mg annoksella ja nostetaan asteittain 15 mg/100 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).

Steglujan-hoito on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 45 ml/min/1,73 m² tai CrCl on jatkuvasti alle 45 ml/min.

Ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin kiinteäannoksista yhdistelmää 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 Steglujan-annoksen muuttamista. Steglujan-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä suositella näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Steglujan-annoksen muuttamista iän perusteella ei suositella. Munuaisten toiminnan heikkeneminen on yleisempää iäkkäillä potilailla. Koska munuaisten toiminnassa saattaa esiintyä poikkeavuuksia ertugliflotsiinin aloittamisen jälkeen ja koska sitagliptiinin tiedetään erittyvän suurelta osin munuaisten kautta, munuaisten toimintaa on seurattava tavanomaista tiheimmin iäkkäillä potilailla. Munuaisten toiminta ja nestevajauksen riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Steglujan 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 vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Akuutti haimatulehdus

Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille tulee kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisestä oireesta: jatkuva, voimakas vatsakipu. Haimatulehduksen on todettu hävinneen, kun sitagliptiinin käyttö on lopetettu (tukihoitoon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemia on raportoitu. Jos haimatulehdusta epäillään, Steglujan-valmisteen ja muiden sitä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö tulee lopettaa. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, Steglujan-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Hypotensio/nestevajaus

Ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä voi johtaa suonensisäisen nestemäärän pienenemiseen. Siksi potilailla voi esiintyä oireista hypotensiota Steglujan-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 Steglujan-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 Steglujan-hoitoa 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. Steglujan-hoidon keskeyttämistä 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, Steglujan-hoito on lopetettava heti.

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

Mahdolliset ketoasidoosille altistavat tekijät potilaan anamneesissa on otettava huomioon ennen Steglujan-hoidon aloittamista.

Diabeettisen ketoasidoosin riski saattaa olla suurentunut esimerkiksi, jos beetasolujen toimintareservi on pieni (esim. jos potilaalla on tyyppin 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.

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

Alaraaja-amputaatiot

Tyyppin 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 tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla on havaittu alaraaja-amputaatioiden (ensisijassa 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).

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

Munuaisten toiminnan seuraamista suositellaan:

- ennen Steglujan-hoidon 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). Hypoglykemiaa havaittiin, kun sitagliptiinia käytettiin yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa. Siksi insuliinin tai insuliinineritystä lisäävien lääkkeiden annosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemian välttämiseksi, jos niitä käytetään yhdessä Steglujan-valmisteiden 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 urogenitaal-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Steglujan-valmisteiden käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava pikaisesti.

Yliherkkyysoireet

Sitagliptiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön (ks. kohta 4.8). Näitä reaktioita ovat mm. anafylaksia, angioedeema sekä eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyysoireitä epäillään, Steglujan-hoito on keskeytettävä. Tapahtuman muut mahdolliset syyt on selvitettävä ja aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys.

Rakkulainen pemfigoidi

DPP-4:n estäjiä, mukaan lukien sitagliptiinia, saaneilla potilailla on raportoitu rakkulaista pemfigoidia lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Jos rakkulaista pemfigoidia epäillään, Steglujan-hoito on keskeytettävä.

Läkkäät 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 Steglujan-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Ertugliflotsiinin vaikutusmekanismin vuoksi Steglujan aiheuttaa positiivisen tuloksen virtsan glukoosimäärityksessä. Glukoositasapainon seurannassa on käytettävä muita menetelmiä.

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

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.

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

Steglujan-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Niitä on kuitenkin tehty Steglujan-valmisteen kummallakin vaikuttavalla aineella, ertugliflotsiinilla ja sitagliptiinilla.

Ertugliflotsiini

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 Steglujan-valmisteen 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 mekanismia ei tunneta, eikä se johdu ertugliflotsiinin aiheuttamasta orgaanisen anionin kuljettajapolypeptidin (OATP) estosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

Sitagliptiini

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset sitagliptiiniin

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiallisesti CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymin kanssa.

Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai ESRD. Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla tai terveillä tutkittavilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, ettei metformiinilla ja siklosporiinilla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Yhteisvaikutustutkimuksissa sitagliptiinilla ei ollut merkittävää vaikutusta metformiinin, rosiglitasonin, glyburidin, simvastatiinin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

Digoksiini:

Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg sitagliptiinia annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman C_{max} -arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Potilaiden, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, vointia tulisi kuitenkin seurata, kun sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Steglujan-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. 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 Steglujan-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole tietoa Steglujan-valmisteen tai sen sisältämien yksittäisten lääkeaineiden erittymisestä ihmisen rintamaitoon eikä sen vaikutuksista rintaruokittuun lapseen tai maidontuotantoon. Steglujan-valmisteen sisältämien lääkeaineiden yhdistelmää ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Ertugliflotsiini ja sitagliptiini erittyvät imettävien rottien maitoon. Ertugliflotsiinilla oli vaikutuksia imettävien rottien jälkeläisiin.

Ertugliflotsiinihoitoa saaneissa 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. Steglujan-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Steglujan-valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia ertugliflotsiinin tai sitagliptiinin vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Steglujan-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että sitagliptiinin käytön aikana on todettu heitehuimausta ja uneliaisuutta. Lisäksi potilaita on muistutettava hypoglykemian vaarasta, jos Steglujan-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

Ertugliflotsiini ja sitagliptiini

Samanaikaisesti annettujen ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin turvallisuutta on arvioitu 990:llä tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka saivat hoitoa 26 viikon ajan kolmessa tutkimuksessa: tutkimuksessa, jossa ertugliflotsiinin (5 mg:n tai 15 mg:n annoksina) ja sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmää verrattiin näihin lääkeaineisiin yksinään käytettyinä; lumevertailututkimuksessa, jossa ertugliflotsiinia (5 mg:n tai 15 mg:n annoksina) annettiin sitagliptiinin (100 mg) ja kerran vuorokaudessa annetun metformiinin lisähoitona; sekä lumevertailututkimuksessa, jossa annettiin ensimmäisenä hoitona ertugliflotsiinia (5 mg tai 15 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa (ks. kohta 5.1). Näissä kolmessa tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään ja tyypiltään samanlaisia kuin monoterapiana annettujen ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin todetut haittavaikutukset, ja ne on lueteltu jäljempänä taulukossa 1.

Ertugliflotsiini

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 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 1 029 potilaan ertugliflotsiinihoitusta, jonka kesto oli keskimäärin 25 viikkoa (keskiarvo). Potilaat saivat 5 mg (N = 519) tai 15 mg (N = 510) ertugliflotsiinia tai lumevalmistettä (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).

Sitagliptiini

Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien haimatulehdusta ja yliherkkyysoireita. Hypoglykemiaa on raportoitu yhteiskäytössä sulfonyyliurean (4,7–13,8 %) ja insuliinin (9,6 %) kanssa (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmän mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat 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	Haittavaikutus
Yleisyys	
Infektiot	
Hyvin yleinen	Virtsatieinfektiot ^{†,1} Ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*,†,1}
Yleinen	Hiiwasienien aiheuttama balaniitti ja muut miesten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*,†,1}
Tuntematon	Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)*
Veri ja imukudos	
Harvinainen	Trombosytopenia ²
Immuunijärjestelmä	
Esiintymistiheys tuntematon	Yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ^{*,a,2}

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia ^{*,†,1,2}
Harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi ^{*,†,1}
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky ²
Melko harvinainen	Heitehuimaus ²
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Esiintymistiheys tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus ^{a,2}
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Ummetus ²
Esiintymistiheys tuntematon	Fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus ^{*,a,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Akuutti haimatulehdus ^{a,*,b,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Oksentelu ^{a,2}
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Kutina ^{a,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma ^{a,*,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Angioedeema ^{a,*,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Rakkulainen pemfigoidi ^{a,*,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Ihon vaskuliitti ^{a,*,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Ihottuma ^{a,*,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Nokkosihottuma ^{a,*,2}
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Esiintymistiheys tuntematon	Artropatia ^{a,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Selkäsärky ^{a,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Nivelsärky ^{a,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Lihassärky ^{a,2}
Verisuonisto	
Yleinen	Nestevajaus ^{*,†,1}
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Lisääntynyt virtsaaminen ^{‡,1}
Melko harvinainen	Kipu virtsatesassa ¹ , kohonnut veren kreatiniiniarvo / hidastunut glomerulusten suodatusnopeus ^{†,1}
Esiintymistiheys tuntematon	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta ^{a,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Heikentynyt munuaisten toiminta ^{a,2}
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Jano ^{§,1}
Tutkimukset	
Yleinen	Muuttuneet seerumin rasva-arvot ^{¶,1} , kohonnut hemoglobiiniarvo ^{**,1} , kohonnut veren ureatypiarvo ^{¶,1}

¹ Ertugliflotsiinin haittavaikutus.

² Sitagliptiinin haittavaikutus.

* 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 ureatyyppi-arvo 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 %).
- ^a Haittavaikutukset todettiin lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.
- ^b Ks. jäljempänä *Sitagliptiinin sydän- ja verisuonitautitapahtumia kartoittava tutkimus (TECOS)*.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ertugliflotsiini

Nestevajaus

Ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä voi johtaa suonensisäisen nestemäärän pienenemiseen ja nestevajauksesta johtuviin haittavaikutuksiin. Lumevertailututkimusten yhdistetyssä aineistossa nestevajaukseen liittyvien haittatapahtumien (kuivuminen, asentohuimaus, presynkopee, pyörtyminen, hypotensio ja orstostaattinen hypotensio) ilmaantuvuus oli pieni (< 2 %) eikä poikennut ertugliflotsiini-ryhmissä mainittavasti lumeryhmistä. Faasin 3 tutkimusten laajemman yhdistetyn aineiston alaryhmäanalyyseissä 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 infektioita, 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 infektioita (esim. hiivasienen aiheuttamaa balaniittia, balanopostiittia, sukupuolielinten infektioita, 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.

Sitagliptiini

Yllä olevassa taulukossa lueteltujen haittavaikutusten lisäksi seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen ja niitä esiintyi vähintään 5 %:lla ja ne olivat yleisempiä sitagliptiinia saaneilla potilailla: ylähengitystieinfektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen ja niitä esiintyi useammin sitagliptiinia saaneilla potilailla (alle 5 %:lla, mutta esiintymistiheys oli yli 0,5 % suurempi sitagliptiinia saaneilla kuin verrokkiryhmässä): artroosi ja kipu raajoissa.

Joitain haittavaikutuksia todettiin useammin tutkimuksissa, joissa annettiin sitagliptiinia yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, kuin pelkästään sitagliptiinia saaneilla tehdyissä tutkimuksissa. Näitä haittavaikutuksia olivat hypoglykemia (esiintymistiheys hyvin yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän kanssa), influenssa (yleinen insuliinin kanssa (metformiiniin yhdistettynä tai ilman)), pahoinvointi ja oksentelu (yleinen metformiinin kanssa), ilmavaivat (yleinen metformiinin tai pioglitatsonin kanssa), ummetus (yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän kanssa), perifeerinen turvotus (yleinen pioglitatsonin tai pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmän kanssa), uneliaisuus ja ripuli (melko harvinainen metformiinin kanssa) ja suun kuivuminen (melko harvinainen insuliinin kanssa (metformiiniin yhdistettynä tai ilman)).

Sitagliptiinin kardiovaskulaarisia vaikutuksia kartoittava tutkimus (TECOS)

Sitagliptiinin kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittavan TECOS-tutkimuksen lähtöryhmien mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa oli mukana 7 332 potilasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg vuorokaudessa (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli $\geq 30 - < 50$ ml/min/1,73 m²), ja 7 339 potilasta, jotka saivat lumevalmistetta. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosituksen mukaisiin hemoglobiini A_{1c}:n (HbA_{1c}) ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla.

Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, oli sitagliptiiniiryhmässä 2,7 % ja lumeryhmässä 2,5 %. Potilailla, jotka eivät käyttäneet lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä 1 % ja lumeryhmässä 0,7 %. Vahvistettujen haimatulehdustapahtumien ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä 0,3 % ja lumeryhmässä 0,2 %.

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

Steglujan-valmisteen yliannostapauksissa aloitetaan tavanomaiset tukitoimenpiteet (esim. poistetaan imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkaillaan potilaan kliinistä tilaa mm. EKG-rekisteröinnin avulla ja annetaan tukihoidtoa) potilaan kliinisestä tilasta riippuen.

Ertugliflotsiini

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. Ertugliflotsiinin poistumista hemodialyysissä ei ole tutkittu.

Sitagliptiini

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiinia annettiin jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta kliinisissä tutkimuksissa. Toistuvaisannoksilla tehdyissä faasin 1 tutkimuksissa ei havaittu annokseen liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia annettiin enintään 600 mg/vrk enintään 10 vuorokauden ajan ja 400 mg/vrk enintään 28 vuorokauden ajan.

Sitagliptiini poistuu dialyysissä melko vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysiä voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritonealidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD24.

Vaikutusmekanismi

Steglujan auttaa parantamaan tyyppin 2 diabetesta sairastavan potilaan glukoositasapainoa, yhdistämällä kaksi veren glukoosipitoisuutta pienentävää lääkeainetta, joiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan: ertugliflotsiinin, joka on SGLT2:n estäjä, ja sitagliptiinifosfaatin, joka on DPP-4:n estäjä.

Ertugliflotsiini

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.

Sitagliptiini

Sitagliptiini kuuluu oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä DPP-4:n estäjät. Tällä lääkevalmisteella havaittu glukoositasapainon paraneminen voi johtua aktiivisten inkretiinihormonien pitoisuuksia suurentavasta vaikutuksesta. Inkretiinihormoneja, mukaan lukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuvainen insulintrooppinen polypeptidi (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen

säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisen adenosinimonofosfaatin (AMP) toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalinsiirtojärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyyttä glukoosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suurentuessa kudosten glukoosinotto tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureneminen vähentävät yhdessä maksan glukoosintuotantoa, mikä pienentää veren glukoosipitoisuutta. GLP-1:n ja GIP:n vaikutukset ovat glukoosista riippuvaisia siten, että kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1:n ei havaita stimuloivan insuliinin vapautumista eikä estävän glukagonin eritystä. Sekä GLP-1:n että GIP:n insuliinin vapautumista stimuloiva vaikutus tehostuu, kun veren glukoosipitoisuus nousee normaalipitoisuuksien yläpuolelle. GLP-1 ei heikennä hypoglykemian aiheuttamaa normaalia glukagonivastetta. DPP-4-entsyymi hydrolysoi inkretiinihormonit nopeasti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi, mikä rajoittaa GLP-1:n ja GIP:n vaikutusta. Sitagliptiini estää DPP-4:n aiheuttamaa inkretiinihormonien hydrolyysiä ja lisää siten GLP-1:n ja GIP:n aktiivisten muotojen määrää plasmassa. Suurentamalla aktiivisten inkretiinien pitoisuuksia sitagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät HbA_{1c}-arvoa ja laskevat glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiinin glukoosista riippuvainen vaikutusmekanismi eroaa sulfonyyliurean vaikutusmekanismista. Sulfonyyliureat lisäävät insuliinin erittymistä myös silloin, kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, mikä voi johtaa hypoglykemian tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymien estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kahden vuorokauden tutkimuksessa yksinään annettu sitagliptiini suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta, kun taas metformiini yksinään suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta ja GLP-1:n kokonaispitoisuutta samassa määrin. Yhtä aikaa annettaessa sitagliptiinilla ja metformiinilla oli additiivinen vaikutus aktiivisen GLP-1:n pitoisuuksiin. Sitagliptiini suurensi aktiivisen GIP:n pitoisuutta, mutta metformiinilla ei ollut vastaavaa vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ertugliflotsiini

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 erittyvä 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

Glukoositasapaino

Sitagliptiiniin yhdistetyn ertugliflotsiinin veren glukoosipitoisuutta pienentävää tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kolmessa satunnaistetussa, faasin 3 kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa sitä verrattiin lumevalmisteeseen ja vaikuttavaan vertailuaineeseen. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 1 985 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta. Näissä kolmessa tutkimuksessa 72,9–90,4 % potilaista oli valkoihoisia, 0–20,3 % aasialaisia, 1,9–4,5 % mustaihoisia ja 4,8–5,4 % muita. Latinalaisamerikkalaisten potilaiden osuus koko potilasjoukosta oli 15,6–36,1 %. Näiden kolmen tutkimuksen potilaiden keski-ikä oli 55,1–59,1 vuotta (vaihteluväli 21–85 vuotta). Kaikkien kolmen tutkimuksen potilaista 16,2–29,9 % oli \geq 65-vuotiaita ja 2,3–2,8 % oli \geq 75-vuotiaita.

Tutkimus ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmästä metformiinin lisähoitona

Yhteensä 1 233 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 hoitoohjaan: 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 2).

Taulukko 2: 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 3).

Taulukko 3: 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 ja aikaisemman diabeteslääkityksen mukaan, lähtötilanteen 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 4).

Taulukko 4: 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).

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 ≥ 10 %

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

Kun 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.

Kun ertugliflotsiinia annettiin 5 mg:n tai 15 mg:n annoksina yhdessä sitagliptiinin kanssa, 2 tuntia aterian jälkeen mitattu glukoosiarvo laski tilastollisesti merkitsevästi: lumekorjattu lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 3,46 mmol/l ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 3,87 mmol/l.

Verenpaine

26 viikon hoidon jälkeen 5 mg:n tai 15 mg:n annoksina annetun ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin (100 mg) yhdistelmä oli laskenut systolista verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkkään sitagliptiiniin (E5/S100 -2,8 mmHg ja E15/S100 -3,0 mmHg) tai lumevalmisteeseen (E5/S100 -4,4 mmHg ja E15/S100 -6,4 mmHg). Kun ertugliflotsiinia annettiin 5 mg:n tai 15 mg:n annoksina peruslääkehoitona käytettyjen metformiinin ja sitagliptiinin lisänä, systolinen verenpaine laski tilastollisesti merkitsevästi: 5 mg:n annoksia käytettäessä 2,9 mmHg ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 3,9 mmHg lumearvoihin verrattuna.

Alaryhmäanalyysi

Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka saivat ertugliflotsiinia yhdessä sitagliptiinin kanssa, HbA_{1c}-arvo parani yhtä paljon kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, etniseen taustaan ja tyyppin 2 diabeteksen kestoan.

Sydän- ja verisuonitautitapahtumat

Ertugliflotsiinin sydän- ja verisuonitautitapahtumia kartoittava tutkimus (VERTIS CV)

Ertugliflotsiinihoidon vaikutusta sydän- ja verisuonitautitapahtumien riskiin aikuispotilailla, joilla oli tyyppin 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 verisuonitaudin 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 tyyppin 2 diabetes, joka ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa (HbA_{1c} vähintään 7 %). Potilailla oli ollut tyyppin 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 %), DPP-4:n estäjät (11 %) ja 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 5). 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 5 ja kuva 1).

Taulukko 5: MACE-päätetapahtuman ja sen osatekijöiden sekä sydämen vajaatoiminnasta johtuneiden sairaalahoitojaksojen analyysi VERTIS CV -tutkimuksesta*

Päätetapahtuma [†]	Lumevalmiste (N = 2 747)		Ertugliflotsiini (N = 5 499)		Riski- tiheyksien suhde vs. lume (CI) [‡]
	N (%)	Tapahtumien määrä (100 potilas- vuotta kohti)	N (%)	Tapahtumien määrä (100 potilas- vuotta 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.

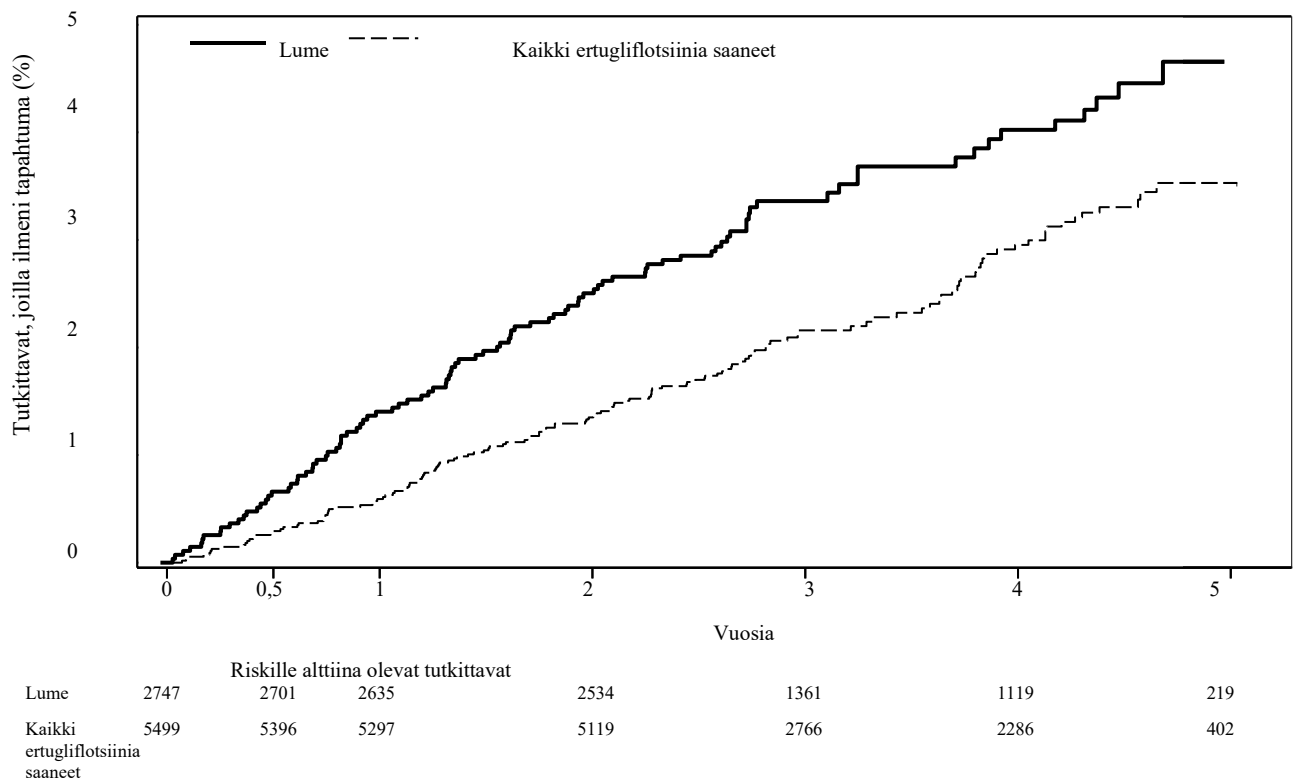
* Lähtöryhmien mukainen analyysipopulaatio.

[†] 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 määriteltyä vaiheittaista koemenettelyä.

Kuva 1: Aika ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitojaksoon



Sitagliptiinin sydän- ja verisuonitautitapahtumia kartoittava tutkimus (TECOS)

TECOS oli satunnaistettu tutkimus, jonka lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa oli mukana 14 671 potilasta, joiden HbA_{1c}-arvo oli $\geq 6,5 - 8,0\%$ ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7 332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli $\geq 30 - < 50$ ml/min/1,73 m²) tai lumevalmistetta (7 339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuositusten mukaisiin HbA_{1c}:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Potilaita, joiden eGFR-arvo oli < 30 ml/min/1,73 m², ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen potilasjoukosta 2 004 potilasta oli ≥ 75 -vuotiaita ja 3 324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tutkimuksen aikana sitagliptiini- ja lumeryhmien HbA_{1c}-arvojen eron arvioitu keskiarvo (SD) oli 0,29 % (0,01), 95 %:n luottamusväli (CI) (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

Ensisijainen yhdistetty kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtuneen sairaalahoidon ensimmäinen ilmaantuminen. Toissijaisia kardiovaskulaarisia päätetapahtumia olivat kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen ensimmäinen ilmaantuminen, ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten osioiden ensimmäinen ilmaantuminen, kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoidot.

Tavanomaiseen hoitoon yhdistetty sitagliptiini ei lisännyt tyypin 2 diabeetikoiden merkittävien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuneen sairaalahoidon riskiä verrattuna tavanomaiseen hoitoon ilman sitagliptiinia 3 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisten tapahtumien ilmaantuvuudet

	Sitagliptiini 100 mg		Lume		Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo [†]
	N (%)	Ilmaan- tuvuus / 100 potilas- vuotta*	N (%)	Ilmaan- tuvuus / 100 potilas- vuotta*		
Analyyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta						
Potilaiden lukumäärä	7332		7339			
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Toissijainen tapahtuma						
Kardiovaskulaarikuolema	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Kaikki sydäninfarktit (fataalit ja ei-fataalit)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Kaikki aivohalvaukset (fataalit ja ei-fataalit)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Kuolema, kuolemansyystä riippumatta	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoito [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti lasketaan seuraavasti: $100 \times$ (niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla oli ≥ 1 tapahtuma hyväksyttävän altistumisjakson aikana / seuranta-ajan potilasvuosien kokonaismäärä).

[†] Perustuu alueen mukaan ositettuun Coxin malliin. Yhdistetyissä päätetapahtumissa p-arvot vastaavat vertailukelpoisuutta (non-inferiority) osoittavaa testiä, joka pyrkii osoittamaan, että vaarasuhde on alle 1,3. Kaikissa muissa päätetapahtumissa, p-arvot vastaavat vaarasuhteiden eroa osoittavaa testiä.

[‡] Sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon analyysissä otettiin huomioon sydämen vajaatoiminnan esiintyminen lähtötilanteessa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Steglujan-valmisteen käytöstä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Steglujan

Steglujan-valmisteen on osoitettu vastaavan biologisesti tabletteina yhtä aikaa annettujen vastaavien ertugliflotsiini- ja sitagliptiiniannosten yhdistelmää.

Rasvaisen aterian vaikutukset ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin farmakokinetiikkaan ovat Steglujan-tabletteja käytettäessä samanlaiset kuin annettaessa näitä lääkeaineita erillisinä tabletteina. Steglujan-valmisteen antaminen ruoan kanssa pienensi ertugliflotsiinin C_{max} -arvoa 29 %, mutta sillä ei ollut merkittävää vaikutusta ertugliflotsiinin AUC_{inf} -arvoon eikä sitagliptiinin AUC_{inf} - eikä C_{max} -arvoon.

Ertugliflotsiini

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 1 193 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 tyhjiin 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 tyhjiin 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 oraaliliuoksena 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 ertugliflotsiini-altistusta. Ertugliflotsiinin AUC pieneni noin 13 % ja C_{max} noin 21 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tätä ertugliflotsiini-altistuksen 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.

Sitagliptiini

Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja T_{max}-arvojen mediaani saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52 µM•h, C_{max}-arvo oli 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut sitagliptiinin farmakokinetiikkaan, joten Steglujan voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen. C_{max}- ja C_{24h}-arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan (C_{max}-arvo suureni enemmän ja C_{24h}-arvo vähemmän kuin annosvasteisesti).

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 198 litraa. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyi muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [¹⁴C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymin toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

In vitro -tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä, eikä CYP3A4:n ja CYP1A2:n induktori.

Eliminaatio

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [¹⁴C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetion välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä (IC₅₀ = 160 μM) tai P-glykoproteiinvälitteistä (jopa 250 μM) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Steglujan-valmisteesta ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkkeiden kanssa. Niitä on kuitenkin tehty molemmista vaikuttavista aineista.

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 merkittävänä pitoisuuksina *in vitro*. Kaiken kaikkiaan on epätodennäköistä, että ertugliflotsiini vaikuttaisi näiden kuljettajien substraatteina toimivien samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Sitagliptiinin *in vitro* -tutkimukset

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitagliptiini ei estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitatsonin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa *in vivo*, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antamista ei ole tutkittu *in vivo*.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla, myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai ESRD.

Vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin nähden sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni hieman potilailla, joiden GFR oli $\geq 45 - < 90$ ml/min. Tämän suuruiset erot eivät ole kliinisesti merkityksellisiä, joten tällaisilla potilailla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Sitagliptiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo ≤ 9). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo > 9) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien 1 ja 2 tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinin pitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

Lapset

Sitagliptiinia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

Muut potilasryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin 1 tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien 1 ja 2 tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin 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.

Ertugliflotsiini

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 lisämunuaissytimen 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 1069-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 ertuglifloziinia 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). Sukukypsyyden saavuttaminen viivästyi molemmilla sukupuolilla, kun annos oli 250 mg/kg/vrk (arviolta 620-kertainen annos AUC-arvon perusteella verrattuna suositeltuun kliiniseen enimmäisannokseen, 15 mg/vrk).

Kun ertuglifloziinia annettiin nuorille rotilla 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.

Sitagliptiini

Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14 viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luustolihasen surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan geenitoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotilla annettiin sitagliptiinia ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluu epämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipuisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaniineilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyi imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma suhde: 4:1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kalsiumvetyfosfaatti (vedetön)
Kroskarmelloosinatrium
Natriumstearyylifumaraatti (E487)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Karnaubavaha (E903)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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)

Steglujan 5 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/18/1266/001
EU/1/18/1266/002
EU/1/18/1266/003
EU/1/18/1266/004
EU/1/18/1266/005
EU/1/18/1266/006
EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/18/1266/007
EU/1/18/1266/008
EU/1/18/1266/009
EU/1/18/1266/010
EU/1/18/1266/011
EU/1/18/1266/012
EU/1/18/1266/014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. joulukuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.12.2022

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