

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 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 5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona).

### *Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 28 mg laktoosia (monohydraattina).

### Steglatro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona).

### *Apuaine(et), joiden 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 18 vuotta täyttäneille aikuisille potilaille tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan ohella parantamaan glukoositasapainoa:

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

(Tutkimustuloksia yhdistelmähoidoista ja vaikutuksista glukoositasapainoon 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).

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 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on alle 60 ml/min (ks. kohta 4.4).

Steglatro-hoito on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on jatkuvasti alle 45 ml/min.

Steglatro-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti tai jotka ovat dialyysihoidossa, sillä se ei todennäköisesti 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 (≥ 65-vuotiaat)*

Ertugliflotsiiniannoksen muuttamista iän perusteella ei suositella. Munuaisten toiminta ja nestevajauksen riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Steglatro-valmisteesta on vain vähän kokemuksia ≥ 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

#### *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 tyhjän 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.

##### 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 m<sup>2</sup> 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 kreatiinipitoisuutta ja pienentää eGFR-arvoa. Seerumin kreatiinipitoisuuden 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. fyysikaalinen 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 kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin diabeettista ketoasidoosia, myös hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita tapauksia, ja näitä tapauksia on raportoitu myös ertugliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa. 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, jos potilas joutuu sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai akuutin vakavan sairauden vuoksi. Molemmissa tapauksissa ertugliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on 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 tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, eikä ertugliflotsiinia 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

Käynnissä olevassa kliinisessä tutkimuksessa ertugliflotsiinia on annettu aiemman lääkehoidon lisäksi tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille, joilla on aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti.

Ertugliflotsiinia saaneilla potilailla on tutkimuksessa havaittu alaraaja-amputaatioiden (ensisijaisesti isovarpaan amputaatioiden) määrän suurentuneen noin 1,2–1,6-kertaiseksi. Toisen SGLT2:n estäjän kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on myös havaittu alaraaja-amputaatioiden (ensi sijassa isovarpaan amputaatioiden) lisääntymistä. Koska taustalla olevaa mekanismia ei tunneta, amputaation riskitekijät eivät ole tiedossa yleisiä riskitekijöitä lukuun ottamatta.

Ennen kuin ertugliflotsiinihoito aloitetaan, on pohdittava potilaan sairaushistoriassa olevia tekijöitä, jotka saattavat suurentaa amputaation riskiä. Varotoimina on kiinnitettävä huomiota huolelliseen seurantaan potilailla, joilla amputaatoriski on suuri, ja annettava ohjausta korostaen rutiininomaisen ennaltaehkäisevän jalkojenhoidon ja hyvän nestetasapainon ylläpitämisen tärkeyttä.

Ertugliflotsiinihoidon lopettamista voidaan myös harkita, jos potilaalla ilmenee mahdollisesti amputaatiota edeltävä tapahtuma, kuten alaraajan ihon haavauma, infektio, osteomyeliitti tai kuolio.

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Ertugliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta heikentää sen tehoa, eikä se todennäköisesti tehoa lainkaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Steglatro-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan eGFR-arvo on alle 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl-arvo on alle 60 ml/min. Steglatro-hoito on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on jatkuvasti alle 45 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 m<sup>2</sup> 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. Virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus ertugliflotsiinia 5 mg:n (4,0 %) ja 15 mg:n annoksina (4,1 %) saaneissa ryhmissä ei poikennut huomattavasti lumeryhmästä (3,9 %). Suurin osa tapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia, eikä yhtään vakavaa tapausta raportoitu. Ertugliflotsiinihoidon keskeyttämistä on harkittava pyelonefriittia 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, aristusta, 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 riski voi olla suurempi iäkkäillä potilailla. Ertugliflotsiinia saaneilla 65 vuotta täyttäneillä potilailla esiintyi enemmän nestevajaukseen liittyviä haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Ertugliflotsiinin teho on todennäköisesti heikentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Sydämen vajaatoiminta

NYHA (New York Heart Association) -luokan I–II sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemuksia eikä NYHA-luokan III–IV potilaiden hoidosta 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) 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.

### Laktoosi

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

## **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 (UGT:n ja CYP:n induktori) pienentää ertugliflotsiinin AUC-arvoa 39 % ja  $C_{\max}$ -arvoa 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 OATP:n 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 koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

*Yhdistetyt tiedot 5 mg:n ja 15 mg:n Steglatro-annoksilla tehdyistä luveterailututkimuksista*  
Ensisijainen turvallisuusarviointi tehtiin kolmen 26 viikon luveterailututkimuksen yhdistetyistä tuloksista. Ertugliflotsiinia annettiin monoterapiana yhdessä tutkimuksessa ja lisähoitona kahdessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Nämä tiedot kuvaavat 1029 potilaan ertugliflotsiinaltistusta, 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 ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot. Vakavaa diabeettista ketoasidoosia esiintyi harvoin. Esiintymistiheydet on esitetty kohdassa Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, ja lisätietoja on myös kohdassa 4.4.

#### Haittavaikutustaulukko

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmän mukaan. 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**

<b>Elinjärjestelmä</b> Yleisyys	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot <sup>*,†</sup>
Yleinen	Hiiwasienien aiheuttama balaniitti ja muut miesten sukupuolielinten sieni-infektiot <sup>*,†</sup>
Tuntematon	Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Hypoglykemia <sup>*,†</sup>
Harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi <sup>*,†</sup>
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Nestevajaus <sup>*,†</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen	Lisääntynyt virtsaaminen <sup>‡</sup>
Melko harvinainen	Kipu virtsatessa, kohonnut veren kreatiniiniarvo / hidastunut glomerulusten suodatusnopeus <sup>†</sup>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Jano <sup>§</sup>
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen	Muuttuneet seerumin rasva-arvot <sup>¶</sup> , kohonnut hemoglobiiniarvo <sup>**</sup> , kohonnut veren ureatyppi-arvo <sup>¶¶</sup>

\* 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-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-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 ureatyppi-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 %).



## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Nestevajaus

Ertugliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä voi johtaa suonensisäisen nestemäärän pienenemiseen ja nestevajauksesta johtuviin haittavaikutuksiin. Lumevertailututkimusten yhdistetyssä aineistossa nestevajaukseen liittyvien haittatapahtumien (kuivuminen, asentohuimaus, presynkoope, pyörtyminen, hypotensio ja orstostaattinen hypotensio) ilmaantuvuus oli pieni (< 2 %) eikä poikennut ertugliflotsiiniiryhmissä mainittavasti lumeryhmistä. Faasin 3 tutkimusten laajemman yhdistetyn aineiston alaryhmäanalyseissä nestevajauksen ilmaantuvuus oli suurempi ertugliflotsiiniiryhmissä kuin vertailuryhmässä potilailla, joiden eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jotka olivat ≥ 65-vuotiaita tai jotka käyttivät diureetteja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kun eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, vastaavat luvut olivat 6,4 %, 3,7 % ja 0 %.

### Hypoglykemia

Kliinisten lumevertailututkimusten yhdistetyssä aineistossa dokumentoidun hypoglykemian esiintymistiheys oli suurempi 5 mg:n (5,0 %) 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 lisäti 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 %).

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

Koko kliinisessä tutkimusohjelmassa ketoasidoosia todettiin ertugliflotsiinia saaneista 3409 potilaasta kolmella (0,1 %) ja vertailuvalmisteita saaneista ei yhdelläkään (0,0 %) (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.

Ertugliflotsiinihoidon aikana saattaa esiintyä munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia (esim. akuuttia munuaisvauriota, munuaisten toiminnan heikkenemistä, akuuttia prerenaalista vajaatoimintaa), varsinkin kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla 2,5 %, 15 mg:n annoksia saaneilla 1,3 % ja lumevalmistetta saaneilla 0,6 %.

### 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 3,0 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 balanitiittia, balanopostiittiä, 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).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **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 tukihoitoa) 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*

Virtsaan erittyvän glukoosimäärän havaittiin lisääntyvän annosriippuvaisesti terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ertugliflotsiinin kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Annos-vastemallinnus osoittaa, että tyyppin 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

Ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu seitsemässä satunnaistetussa, faasin 3 kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa sitä verrattiin lumevalmisteeseen tai vaikuttavaan vertailuaineeseen. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 4863 tyyppin 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  $\geq 65$ -vuotiaita ja 4,5 % oli  $\geq 75$ -vuotiaita.

Ertugliflotsiinia on tutkittu monoterapiana ja yhdistettynä metformiiniin ja/tai dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjään. Ertugliflotsiinia on tutkittu myös yhdistettynä nykyisiin diabeteslääkkeisiin, kuten insuliiniin ja sulfonyyliureaan, tyyppin 2 diabetesta ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

### Monoterapia

Ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 26 viikon monikeskus-lumevertailututkimuksessa 461 potilaalla, joiden tyyppin 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 Steglatro-valmistetta annettiin monoterapiana \***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Lume
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,2	8,4	8,1
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-0,8	-1,0	0,2
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-1,0 <sup>‡</sup> (-1,2, -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,4, -0,9)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	44 (28,2) <sup>§</sup>	54 (35,8) <sup>§</sup>	20 (13,1)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	94,0	90,6	94,2
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-3,2	-3,6	-1,4
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-1,8 <sup>‡</sup> (-2,6, -0,9)	-2,2 <sup>‡</sup> (-3,0, -1,3)	

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

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

<sup>‡</sup> p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

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

### Ertugliflotsiini metformiinin lisähoitona

Metformiiniin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteseen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 26 viikon monikeskustutkimuksessa 621 potilaalla, joiden tyyppin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinihoidolla ( $\geq 1500$  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 Steglatro-valmistetta käytettiin yhdessä metformiinin kanssa\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Lume
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,1	8,1	8,2
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,0
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	73 (35,3) <sup>§</sup>	82 (40,0) <sup>§</sup>	33 (15,8)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	84,9	85,3	84,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-3,0	-2,9	-1,3
Ero lumevalmisteeseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,1)	-1,6 <sup>‡</sup> (-2,2, -1,0)	

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

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen (metformiini yksinään tai metformiini + jokin muu diabeteslääke), lähtötilanteen eGFR-arvon (jatkuva), satunnaistamisen ositteena käytetyn menopausaalisen statuksen (miehet, premenopausaaliset naiset, perimenopausaaliset naiset tai menopausista < 3 vuotta, naiset, joiden menopausista on ≥ 3 vuotta) sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

<sup>‡</sup> p ≤ 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna.

<sup>§</sup> 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 1326 potilaalla, joiden tyypin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinihoidolla. Näille potilaille, jotka saivat metformiinia monoterapiana (≥ 1500 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 Steglatro-valmistetta verrattiin glimepiridiin lisähoitona potilailla, joiden tila ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa metformiinilla\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Glimepiridi
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	7,8	7,8	7,8
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-0,6	-0,6	-0,7
Ero glimepiridiin verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	0,2 (0,1, 0,3)	0,1 <sup>‡</sup> (-0,0, 0,2)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	87,9	85,6	86,8
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-3,0	-3,4	0,9
Ero glimepiridiin verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-3,9 (-4,4, -3,4)	-4,3 <sup>§</sup> (-4,8, -3,8)	

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

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan, aikaisemman diabeteslääkityksen (yksi lääkeaine tai kaksi lääkeainetta), lähtötilanteen eGFR-arvon (jatkuva) sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan. Aikaa käsiteltiin

luokkamuuttujana.

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

§ p < 0,001 glimepiridiin verrattuna.

#### *Tutkimus ertugliflotsiin 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 ( $\geq 1500$  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 Steglatro-valmisteen ja sitagliptiinin yhdistelmää näihin molempiin lääkeaineisiin yksinään metformiinin lisähoitona\***

	<b>Steglatro 5 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg</b>	<b>Sitagliptiini 100 mg</b>	<b>Steglatro 5 mg + sitagliptiini 100 mg</b>	<b>Steglatro 15 mg + sitagliptiini 100 mg</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Ero verrattuna sitagliptiiniin				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
Steglatroon, 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	
Steglatroon, 15 mg					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
(LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)					
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Ero sitagliptiiniin verrattuna				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5, -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,6)
(LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)					

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

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan, lähtötilanteen eGFR-arvon sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutuksen mukaan.

<sup>‡</sup> p < 0,001 vertailuryhmään verrattuna.

<sup>§</sup> p < 0,001 verrattuna vastaavaan ertugliflotsiinin tai sitagliptiinin annokseen (perustuu korjattuihin ristitulossuhteiden 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 ( $\geq 1500$  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 Steglatro-valmistetta annettiin yhdessä metformiinin ja sitagliptiinin kanssa\***

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15 mg	Lume
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,1	8,0	8,0
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,6)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	50 (32,1) <sup>‡</sup>	61 (39,9) <sup>‡</sup>	26 (17,0)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	87,6	86,6	86,5
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6, -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,1)	

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

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina hoidon, ajan ja aikaisemman diabeteslääkityksen mukaan.

<sup>‡</sup> p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

#### *Ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmähoito*

Sitagliptiiniin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteseen 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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	8,9	9,0	9,0
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5, -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6, -0,9)	
<b>Potilaita [N (%)], joilla HbA<sub>1c</sub> oli &lt; 7 %</b>	35 (35,7) <sup>§</sup>	30 (31,3) <sup>§</sup>	8 (8,3)
<b>Paino (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Lähtötaso (keskiarvo)	90,8	91,3	95,0
Muutos lähtötasosta (LS-keskiarvo <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Ero lumevalmisteseen verrattuna (LS-keskiarvo <sup>†</sup> , 95 % CI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0, -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1, -1,1)	

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

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot korjattuina pitkittäismallin perusteella, joka sisältää muuttujat hoito, aika sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutus.

<sup>‡</sup> p < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

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

#### *Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta*

Ertugliflotsiinin tehoa arvioitiin myös erikseen diabetespotilaille, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (468 potilasta, joiden eGFR-arvo oli  $\geq 30$  - < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-arvon lasku ei poikennut ertugliflotsiinia saaneissa hoitohaaroissa merkitsevästi lumevalmistetta saaneista. Etukäteen määriteltyä veren glukoosipitoisuutta pienentävän tehon analyysiä heikensi veren glukoosipitoisuutta pienentävän kielletyn lääkkeen samanaikainen käyttö. Myöhemmässä analyysissä, josta suljettiin pois kiellettyä lääkettä käyttäneet potilaat, lumekorjattu HbA<sub>1c</sub>-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).

#### *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<sub>1c</sub> on $\geq$ 8 %*

Kun ertugliflotsiinia annettiin ainoana lääkahoitona ruokavalion ja liikunnan lisäksi potilaille, joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli 7–10,5 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli  $\geq$  8 %, lumekorjattu HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli 7,0–10,5 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli  $\geq$  9 %, lumekorjattu HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli 7,5–11,0 %, niiden potilaiden alaryhmässä, joiden HbA<sub>1c</sub>:n lähtöarvo oli  $\geq$  10 %, HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku oli 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia käytettäessä 2,35 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 2,66 %. Kun ertugliflotsiinia annettiin yksinään, HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku oli 5 mg:n annoksia käytettäessä 2,10 % ja 15 mg:n annoksia käytettäessä 1,30 %, ja kun sitagliptiinia annettiin yksinään, HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-arvojen lasku iän, sukupuolen, etnisen taustan, maantieteellisen alueen, lähtötilanteen painoindeksin, lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvon ja tyypin 2 diabeteksen keston mukaan määritellyissä alaryhmissä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ertugliflotsiinin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa (ks. kohta 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<sub>max</sub>-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<sub>max</sub>-mediaani). Kun ertugliflotsiinia annetaan 0,5–300 mg kerta-annoksena tai 1–100 mg toistuvina annoksina, plasman C<sub>max</sub>- 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<sub>max</sub> pienenee 29 % ja T<sub>max</sub> 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 tyhjään 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 [<sup>14</sup>C]-merkittyä ertugliflotsiinia annettiin oraaliliuksena 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<sub>max</sub>-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 ertugliflotsiiniastitusta. Ertugliflotsiinin AUC pieneni noin 13 % ja C<sub>max</sub> noin 21 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tätä ertugliflotsiiniastituksen pienenemistä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Child-Pugh-luokan C (vaikeaa) maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kliinisistä 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 merkittävänä pitoisuuksina *in vitro*. Kaiken kaikkiaan on epätodennäköistä, että ertugliflotsiini vaikuttaisi näiden kuljettajien substraateina toimivien samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, akuuttia toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta 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 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 postnataalisien kasvun ja kehityksen heikkenemistä, kun ertugliflotsiinia annettiin tiineyden 6. päivästä imetyksen 21. päivään annoksina  $\geq 100$  mg/kg/vrk (arviolta 239-kertainen altistus verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen

AUC-arvon perusteella käytettäessä kliinistä enimmäisannosta, 15 mg/vrk). Sukukypsyyden saavuttaminen viivästyí molemmilla sukupuolilla, kun annos oli 250 mg/kg/vrk (arviolta 620-kertainen annos AUC-arvon perusteella verrattuna suositeltuun kliiniseen enimmäisannokseen, 15 mg/vrk).

Kun ertogliflotsiinia 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 viivästyímistä 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 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**

Ei erityisvaatimuksia.

## **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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO - STEGLATRO 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Steglatro 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
30x1 kalvopäällysteistä tablettia  
84 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1267/001 (14 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/002 (28 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/003 (30 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/004 (30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/005 (84 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/006 (90 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/013 (98 kalvopäällysteistä tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Steglatro 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY - STEGLATRO 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Steglatro 5 mg tabletit  
ertugliflotsiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO - STEGLATRO 15 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Steglatro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ertugliflotsiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia<sup>3</sup>  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
84 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1267/007 (14 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/008 (28 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/009 (30 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/010 (30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/011 (84 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/012 (90 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/18/1267/014 (98 kalvopäällysteistä tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Steglatro 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY - STEGLATRO 15 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Steglatro 15 mg tabletit  
ertugliflotsiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Steglatro 5 mg kalvopäällysteiset tabletit** **Steglatro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit** ertugliflotsiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Steglatro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Steglatro-valmistetta
3. Miten Steglatro-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Steglatro-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Steglatro on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Steglatro on**

Steglatro-valmisteen vaikuttava aine on ertugliflotsiini.

Steglatro kuuluu lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjät.

##### **Mihin Steglatro-valmistetta käytetään**

- Steglatro laskee tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten (18 vuotta täyttäneiden) potilaiden verensokeriarvoa.
- Steglatro-valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdessä joidenkin muiden verensokeriarvoa laskevien lääkkeiden kanssa.
- Sinun on noudatettava ruokavalio- ja liikuntaohjelmaasi myös Steglatro-hoidon aikana.

##### **Miten Steglatro vaikuttaa**

Ertugliflotsiinin teho perustuu siihen, että se estää munuaisissa olevan SGLT2-proteiinin toimintaa. Tämän seurauksena elimistöstä poistuu sokeria virtsan mukana.

##### **Mikä on tyypin 2 diabetes?**

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistön tuottama insuliini ei toimi niin tehokkaasti kuin sen pitäisi. Elimistö voi myös tuottaa liikaa sokeria. Tällöin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi aiheuttaa vakavia terveysongelmia, kuten sydänsairauksia, munuaissairauksia, sokeutumista ja verenkierron heikkenemistä.



## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Steglatro-valmistetta

### Älä ota Steglatro-valmistetta:

- jos olet allerginen ertugliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Steglatro-valmistetta ja Steglatro-valmisteen käytön aikana, jos:

- sinulla on munuaisongelmia
- sinulla on tai on ollut emättimen tai siittimen hiivasieni-infektio
- sinulla on joskus ollut vakava sydänsairaus tai sinulla on ollut aivohalvaus
- sinulla on tyyppin 1 diabetes. Steglatro ei sovi tämän sairauden hoitoon.
- käytät muita diabeteslääkkeitä. Alhaiset verensokeriarvot ovat todennäköisempiä tiettyjä lääkkeitä käytettäessä.
- elimistösi on vaarassa kuivua (esimerkiksi, jos käytät virtsaneritystä lisääviä lääkkeitä [diureetteja] tai verenpainetta alentavia lääkkeitä tai olet yli 65-vuotias). Kysy, kuinka voit välttää kuivumisen.
- sinulla esiintyy nopeaa painon laskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janon tunnetta, tiheä ja syvä hengitys, sekavuutta, poikkeuksellista uneliaisuutta tai väsymystä, imelä haju hengityksessä, makea tai metallinen maku suussa tai muuttunut virtsan tai hien haju, ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet voivat liittyä niin kutsuttuun diabeettiseen ketoasidoosiin – tämä diabetekseen liittyvä tila johtuu niin kutsuttujen ketoaineiden lisääntymisestä virtsassa ja veressä, mikä näkyy laboratorikokeissa. Diabeettisen ketoasidoosin riskiä voi lisätä pitkäaikainen paasto, runsas alkoholinkäyttö, kuivuminen, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai lisääntynyt insuliinintarve suuren leikkauksen tai vakavan sairauden vuoksi.
- sinulle on tehty alaraaja-amputaatio.

On tärkeää, että tutkit jalkasi säännöllisesti ja noudatat kaikkia terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita, jotka koskevat jalkojen hoitoa ja nestetasapainon ylläpitämistä. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos huomaat jaloissasi haavoja tai värinmuutoksia, tai jos havaitset arkuutta tai kipua jaloissa. Joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että ertugliflotsiinin käyttö on saattanut osaltaan vaikuttaa alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa isovarpaan amputaatioiden) lisääntymiseen.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla esiintyy samanaikaisesti kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta sukuelimissä tai sukuelinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier'n gangreeni on hoidettava heti.

Alhaiset verensokeriarvot (hypoglykemia) ovat mahdollisia, jos tätä lääkettä käytetään yhdessä insuliinin kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät insuliinin vapautumista haimasta. Lääkäri voi pienentää insuliinin tai muiden lääkkeiden annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### Virtsan glukoosi

Virtsan sokerimittauksen tulos on positiivinen (glukoosia virtsassa), kun käytät tätä lääkettä. Se johtuu tämän lääkevalmisteen vaikutusmekanismista.

### Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä ottaa tätä lääkettä. Tämän lääkkeen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei tunneta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Steglatro**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille varsinkin, jos:

- käytät virtsaneritystä lisääviä lääkkeitä (diureetteja)
- käytät muita verensokeriarvoa alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai lääkkeitä, jotka lisäävät insuliinin vapautumista haimasta.

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin edellä olevista koskee sinua (tai jos olet epävarma).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, vahingoittaako Steglatro sikiötä. Jos olet raskaana, keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa pitää verensokeriarvosi tasapainossa raskauden aikana. Älä käytä Steglatro-valmistetta, jos olet raskaana.

Ei tiedetä, erittyykö Steglatro rintamaitoon. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa ruokkia vauvasi, jos käytät Steglatro-valmistetta. Älä käytä Steglatro-valmistetta, jos imetät.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Jos tätä lääkettä käytetään yhdessä insuliinin kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät insuliinin vapautumista haimasta, verensokeriarvo saattaa laskea liian alas (hypoglykemia). Tämä voi aiheuttaa erilaisia oireita, kuten vapinaa, hikoilua ja näön heikkenemistä, mikä vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita, jos tunnet huimausta Steglatro-hoidon aikana.

### **Steglatro sisältää laktoosia**

Steglatro sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Steglatro-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon Steglatro-valmistetta otetaan**

- Steglatro-valmisteen aloitusannos on yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri päättää, nostetaanko annos myöhemmin 15 mg:aan.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen. Älä muuta annosta, ellei lääkäri ole kehottanut sinua tekemään niin.

### **Lääkkeen ottaminen**

- Niele tabletti; jos sinulla on nielemisvaikeuksia, tabletin voi rikkoa tai murskata.
- Ota yksi tabletti joka aamu. Yritä ottaa se aina samaan aikaan niin sinun on helpompi muistaa se.
- Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Sinun on noudatettava ruokavalio- ja liikuntaohjelmaasi myös Steglatro-hoidon aikana.

### **Jos otat enemmän Steglatro-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liikaa Steglatro-valmistetta, ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

### **Jos unohtat ottaa Steglatro-tabletin**

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat sen. Jos seuraavan annoksen aika on kuitenkin jo lähellä, jätä unohtamasi annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Steglatro-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä neuvottelematta lääkärin kanssa. Verensokeriarvosi saattaa nousta, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

#### **Diabeettinen ketoasidoosi (harvinainen haittavaikutus, jota voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta)**

Nämä ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta Varoitukset ja varotoimet):

- suurentunut ketoaineiden määrä virtsassa tai veressä
- nopea painon lasku
- pahoinvointi tai oksentelu
- mahakipu
- voimakas janon tunne
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- poikkeuksellinen uneliaisuus tai väsymys
- imelä haju hengityksessä, makea tai metallinen maku suussa tai muuttunut virtsan tai hien haju.

Diabeettista ketoasidoosia voi esiintyä verensokeriarvosta riippumatta. Lääkäri voi päättää keskeyttää Steglatro-hoidon tai lopettaa sen pysyvästi.

#### **Välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni (tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**

Vakava sukuelinten tai sukuelinten ja peräaukon välisen alueen pehmytkudosinfektio (ks. oireet kohdasta Varoitukset ja varotoimet).

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos havaitset minkä tahansa edellä luetelluista haittavaikutuksista.

### **Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:**

#### **Kuivuminen (elimistöstä on poistunut liikaa nestettä – yleinen haittavaikutus, jota voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä)**

Kuivumisen oireita ovat:

- suun kuivuminen
- huimaus, pyörtyys tai heikotus, varsinkin seisomaan noustessa
- pyörtyminen.

Kuivumisen riski saattaa olla tavallista suurempi, jos:

- sinulla on munuaisongelmia

- käytät virtsaneritystä lisääviä lääkkeitä (diureetteja) tai verenpainetta alentavia lääkkeitä
- olet vähintään 65-vuotias.

### **Alhainen verensokeriarvo (hypoglykemia – yleinen haittavaikutus)**

Lääkäri kertoo, kuinka alhaista verensokeria hoidetaan ja mitä sinun pitäisi tehdä, jos havaitset alla lueteltuja oireita tai merkkejä. Lääkäri voi pienentää insuliinin tai muiden diabeteslääkkeiden annosta.

Alhaisen verensokeriarvon merkkejä ja oireita voivat olla:

- päänsärky
- uneliaisuus
- ärtyisyys
- nälän tunne
- heitehuimaus
- sekavuus
- hikoilu
- hermostuneisuuden tunne
- heikotus
- nopea sydämen syke.

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos havaitset edellä kuvattuja haittavaikutuksia.

### **Muita Steglatro-hoidon aikana esiintyviä haittavaikutuksia:**

#### **Hyvin yleinen**

- emättimen hiivainfektio.

#### **Yleinen**

- siittimen hiivainfektiot
- virtsaamiseen liittyvät muutokset, kuten tavallista tiheämpi ja pakonomainen virtsaamistarve, normaalia suurempi virtsamäärä tai yöllinen virtsaamistarve
- jano
- emättimen kutina
- verikokeissa voidaan havaita muutoksia veren virtsa-aineen (urean) määrässä
- verikokeissa voidaan havaita muutoksia kokonaiskolesterolin ja ”huonon” kolesterolin eli LDL-kolesterolin määrässä (LDL-kolesteroli on tietyntyyppinen veressä oleva rasva-aine)
- verikokeissa voidaan havaita muutoksia veren punasolujen määrässä (hemoglobiinissa).

### **Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta)**

- verikokeissa voidaan havaita munuaisten toimintaan liittyviä muutoksia (kuten muuttunut kreatiniiniarvo)
- kivulias virtsaaminen.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Steglatro-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos näyttää siltä, että pakkaus on avattu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Steglatro sisältää

- Vaikuttava aine on ertugliflotsiini.
  - Yksi Steglatro 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona).
  - Yksi Steglatro 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona).
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), magnesiumstearaatti (E470b).
  - Kalvopäällyste: hypromelloosi 2910/6 (E464), laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), makrogoli 3350 (E1521), triasetiini (E1518), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Steglatro 5 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanpunaisia ja kolmionmuotoisia, kooltaan 6,4 x 6,6 mm, ja niissä on toisella puolella merkintä ”701” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.
- Steglatro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat punaisia ja kolmionmuotoisia, kooltaan 9,0 x 9,4 mm, ja niissä on toisella puolella merkintä ”702” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Steglatro on Alu/PVC/PA/Alu-läpipainolevyissä. Pakkauksessa on 14, 28, 30, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia läpipainolevyissä, joissa ei ole repäisykohtaa, tai 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina läpipainolevyihin, joissa on repäisykohta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpc\_belux@merck.com

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tfn: + 46 (0)77 570 04 88

medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu>.