

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

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 5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 100 mg sitagliptiinia (sitagliptiinifosfaattimonohydraattina).

Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 100 mg sitagliptiinia (sitagliptiinifosfaattimonohydraattina).

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 12,0 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 12,0 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 tyypin 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

Suosittelun 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).

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

Erytvisryhmät

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 60 ml/min/1,73 m² tai kreatiiniinipuhdistuma (CrCl) on alle 60 ml/min (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. Ertugliflotsiini ei todennäköisesti 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 (≥ 65-vuotiaat)

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). Steglujan-valmisteesta on vain vähän kokemuksia ≥ 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

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 tyhjään 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.

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 (tukihoiton 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 kreatiniinipitoisuutta ja pienentää eGFR-arvoa. Seerumin kreatiniinipitoisuuden 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 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, Steglujan-hoito on lopetettava heti.

Hoito on keskeytettävä, jos potilas joutuu sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai akuutin vakavan sairauden vuoksi. Molemmissa tapauksissa Steglujan-hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on 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 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.

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

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 hoito ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmällä 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. Ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmähoidon 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).

Steglujan-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan eGFR-arvo on alle 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl-arvo on alle 60 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-valmisteen 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.

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 yliherkkyysoireita 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.

Iäkkäät potilaat

Nestevajauksen riski voi olla suurempi iäkkäillä potilailla. Ertugliflotsiinia saaneilla 65 vuotta täyttäneillä potilailla esiintyi enemmän nestevajaukseen liittyviä haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Steglujan-valmisteen 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 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.

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 (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 mekanisme ei tunneta, eikä se johdu ertugliflotsiinin aiheuttamasta OATP:n 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 loppuvaiheen munuaissairaus (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, rosiglitatsonin, glyburidin, simvastatiinin, varfariinin eikä oraalistien 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 koneiden käyttökykyyn

Steglujan-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. 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 tyyppin 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 tyybiltään samanlaisia kuin ertugliflotsiinin todetut haittavaikutukset, ja ne on lueteltu jäljempänä taulukossa 1.

Näissä kolmessa sitagliptiinia sisältäneessä tutkimuksessa ei havaittu uusia haittavaikutuksia kolmeen ertugliflotsiinilla tehtyyn lumevertailututkimukseen verrattuna (ks. jäljempänä).

Ertugliflotsiini

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 1029 potilaan ertugliflotsiinialtistusta, jonka kesto oli keskimäärin 25 viikkoa (keskiarvo). Potilaat saivat 5 mg (N = 519) tai 15 mg (N = 510) ertugliflotsiinia tai lumevalmistetta (N = 515) kerran vuorokaudessa.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia koko kliinisessä tutkimusohjelmassa olivat 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.

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. 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

Elinjärjestelmä Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio ja muut naisten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*,†,1}
Yleinen	Hiiwasienien aiheuttama balaniitti ja muut miesten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*,†,1}
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	Oksentelu ^{a,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Akuutti haimatulehdus ^{a,*,b,2}
Esiintymistiheys tuntematon	Fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus ^{*,a,2}

Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon	Kutina ^{a,2} Angioedeema ^{a,*;2} Ihottuma ^{a,*;2} Nokkosihottuma ^{a,*;2} Ihon vaskuliitti ^{a,*;2} Eksfoliatiiiviset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma ^{a,*;2} Rakkulainen pemfigoidi ^{a,*;2}
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon	Nivelsärky ^{a,2} Lihassärky ^{a,2} Selkäsärky ^{a,2} Artropatia ^{a,2}
Verisuonisto	
Yleinen	Nestevajaus ^{*,†,1}
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen Melko harvinainen Esiintymistiheys tuntematon Esiintymistiheys tuntematon	Lisääntynyt virtsaaminen ^{‡,1} Kipu virtsatessa ¹ , kohonnut veren kreatiniiniarvo / hidastunut glomerulusten suodatusnopeus ^{†,1} Heikentynyt munuaisten toiminta ^{a,2} Äkillinen munuaisten vajaatoiminta ^{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 ureatyypiarvo ^{¶¶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-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 ureatyypiarvo 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 *Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)*.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Nestevajaus (ertugliflotsiini)

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 ertugliflotsiiniryhmissä mainittavasti lumeryhmistä. Faasin 3 tutkimusten laajemman yhdistetyn aineiston alaryhmäanalyyseissä nestevajauksen ilmaantuvuus oli suurempi ertugliflotsiiniryhmissä 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 (ertugliflotsiini)

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 lisätiin 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 (ertugliflotsiini)

Koko ertugliflotsiinin 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 (ertugliflotsiini)

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 (ertugliflotsiini)

Kolmen kliinisen lumevertailututkimuksen yhdistetyssä aineistossa naisten sukupuolielinten sieni-infektioita (esim. sukupuolielinten hiivainfektioita, sukupuolielinten sieni-infektioita, emättimen infektiota, vulviittia, ulkosynnyttimien ja emättimen hiivainfektioita, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektioita, vulvovaginiittia) esiintyi 9,1 prosentilla 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista, 12 prosentilla 15 mg:n annoksia saaneista ja 3,0 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 balaniittia, balanopostiittia, sukupuolielinten infektiota, sukupuolielinten sieni-infektioita) esiintyi 3,7 prosentilla 5 mg:n ertugliflotsiiniannoksia saaneista, 4,2 prosentilla 15 mg:n annoksia saaneista ja 0,4 prosentilla lumevalmistetta saaneista miehistä. Miesten sukupuolielinten sieni-infektioita esiintyi yleisemmin ympärileikkaamattomilla miehillä. Hoito keskeytettiin sukupuolielinten sieni-infektioiden vuoksi 0,2 prosentilla ertugliflotsiinia ja 0 prosentilla lumevalmistetta saaneista miehistä. Fimoosia raportoitiin harvoin, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

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 7332 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 7339 potilasta, jotka saivat lumevalmistetta. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosittelujen mukaisiin HbA_{1c}:n 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 sitagliptiiniryhmässä 2,7 % ja lumeryhmässä 2,5 %. Potilailla, jotka eivät käyttäneet lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä 1,0 % ja lumeryhmässä 0,7 %. Vahvistettujen haimatulehdustapahtumien ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä 0,3 % ja lumeryhmässä 0,2 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Steglujan-valmisteen yliannostapauksissa aloitetaan tavanomaiset tukitoimenpiteet (esim. poistetaan imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkaillaan potilaan kliinistä tilaa mm. EKG-rekisteröinnin avulla ja annetaan tukihoidoa) 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 hemodialyysia voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaaldialyysissä.

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: ertugliflotsiini, joka on SGLT2:n estäjä, ja sitagliptiini fosfaatin, 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 dipeptidyylipeptidaasi 4:n (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 insulintropic 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 AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaaliin siirtäjien välityksellä. Tyyppin 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. Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A_{1c} -arvoa (HbA_{1c}) 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 hypoglykemiaan tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymin 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 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

Ertugliflotsiini yhdistettynä sitagliptiiniin

Sitagliptiiniin yhdistetyn ertugliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kolmessa satunnaistetussa, faasin 3 kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa sitä verrattiin lumevalmisteeseen ja vaikuttavaan vertailuaineeseen. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 1985 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta. Näissä kolmessa tutkimuksessa 72,9–90,4 % potilaista oli valkoihoisia, 0,0–20,3 % 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 ≥ 65 -vuotiaita ja 2,3–2,8 % oli ≥ 75 -vuotiaita.

Tutkimus ertugliflotsiinin ja sitagliptiinin yhdistelmästä metformiinin lisähoitona

Yhteensä 1233 potilasta, joilla oli tyyppin 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 tyyppin 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa pelkällä metformiinilla (≥ 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 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				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
ertugliflotsiiniin, 15 mg (LS-keskiarvo [†] , 95 % CI)				-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 hoidon, 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 ristitulossuhteiden vertailuihin logistisesta regressiomallista käyttäen moni-imputointia puuttuvien tietojen korvaamiseen).

Ertugliflotsiini metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisähoitona

Yhteensä 463 potilasta, joiden tyyppi 2 diabetes ei pysynyt riittävän hyvin tasapainossa metformiinilla (≥ 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 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 hoidon, ajan ja aikaisemman diabeteslääkityksen mukaan.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna.

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 lumevalmisteeseen 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 lumevalmisteeseen 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 pitkittäismallin perusteella, joka sisältää muuttujat hoito, aika sekä ajan ja hoidon yhdysvaikutus.

[‡] p < 0,001 lumevalmisteeseen verrattuna.

[§] p < 0,001 lumevalmisteeseen 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 7,5–11,0 %, 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 lumevalmisteseen (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 keston.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta 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 (7332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) tai lumevalmistetta (7339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosittelujen 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 2004 potilasta oli ≥ 75 -vuotiaita ja 3324 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 epästabiliista 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 5).

Taulukko 5. Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisten tapahtumien ilmaantuvuudet

	Sitagliptiini 100 mg		Lume		Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo [†]
	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*		
Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta						
Potilaiden lukumäärä	7332		7339			
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoido)	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 sairaalahoido	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 sairaalahoido [‡]	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 kaikkien pediatristen potilasryhmienä tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 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 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 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 hyötöosuus 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 ertugliflotsiininä virtsaan ja 34 % muuttumattomana ertugliflotsiininä 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 ertugliflotsiiniäntistusta. Ertugliflotsiinin AUC pieneni noin 13 % ja C_{max} noin 21 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tätä ertugliflotsiiniäntistuksen 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 huippupitoisuus plasmassa (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 erittyy 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-glykoproteiinivälitteistä (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 merkittävinä 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, metaboliolla, myös CYP3A4-välitteisellä metaboliolla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (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, geenitoksisuutta 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 ertugliflotsiinia annettiin tiineyden 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 viivästy molemmilla sukupuolilla, kun annos oli 250 mg/kg/vrk (arviolta 620-kertainen annos AUC-arvon perusteella verrattuna suositeltuun kliiniseen enimmäisannokseen, 15 mg/vrk).

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

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 luustolihasien 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 naarasrotille 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 erittyy 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)

Tabletin päällyste

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

Ei erityisvaatimuksia.

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

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 - STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Steglujan 5 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ertugliflotsiini/sitagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 100 mg sitagliptiinia (sitagliptiinifosfaattimonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
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/1/18/1266/001 (14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/002 (28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/003 (30 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/004 (30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/005 (84 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/006 (90 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/013 (98 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Steglujan 5 mg/100 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 - STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Steglujan 5 mg/100 mg tabletit
ertugliflotsiini/sitagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO - STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ertugliflotsiini/sitagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglutaamihappona) ja 100 mg sitagliptiinia (sitagliptiinifosfaattimonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
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/1/18/1266/007 (14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/008 (28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/009 (30 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/010 (30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/011 (84 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/012 (90 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/18/1266/014 (98 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Steglujan 15 mg/100 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 - STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Steglujan 15 mg/100 mg tabletit
ertugliflotsiini/sitagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

1. Mitä Steglujan on ja mihin sitä käytetään

Mitä Steglujan on

Steglujan-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, ertugliflotsiinia ja sitagliptiinia.

- Ertugliflotsiini kuuluu natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.
- Sitagliptiini kuuluu DPP-4-estäjiksi (dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjiksi) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Mihin Steglujan-valmistetta käytetään

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

Miten Steglujan vaikuttaa

- Ertugliflotsiinin teho perustuu siihen, että se estää munuaisissa olevan SGLT2-proteiinin toimintaa. Tämän seurauksena elimistöstä poistuu sokeria virtsan mukana.
- Sitagliptiini auttaa nostamaan ateriainjälkeisiä insuliinipitoisuuksia ja vähentää elimistön tuottaman sokerin määrää.

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 Steglujan-valmistetta

Älä ota Steglujan-valmistetta:

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Steglujan-valmistetta ja Steglujan-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 tai on ollut haimasairaus (esim. haimatulehdus)
- sinulla on tyypin 1 diabetes. Steglujan 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 on tai on ollut sappikiviä, alkoholiriippuvuutta tai hyvin korkeat veren triglyseridiarvot (eräs rasvan muoto). Nämä tilat voivat lisätä haimatulehduksen mahdollisuutta (ks. kohta 4).
- 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 laboratoriotutkimuksissa. 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.

Sitagliptiinia saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen haimatulehduksia (pankreatiittia) (ks. kohta 4).

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 Steglujan-valmisteen 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 Steglujan

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.
- käytät digoksiinia (lääke, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden ja muiden sydänongelmien hoitoon). Veren digoksiinipitoisuutta saatetaan joutua tarkistamaan, jos Steglujan-valmistetta käytetään samanaikaisesti.

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 Steglujan sikiötä. Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa ruokkia vauvasi, jos käytät Steglujan-valmistetta. Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Sitagliptiinin käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita, jos tunnet huimausta Steglujan-hoidon aikana.

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.

3. Miten Steglujan-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 Steglujan-valmistetta otetaan

- Steglujan-valmisteen suositeltu annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.
- Käyttämäsi Steglujan-annos riippuu tilastasi ja verensokerin säätelyyn tarvittavasta ertuglifloksiinin ja sitagliptiinin määrästä.
- 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 Steglujan-hoidon aikana.

Jos otat enemmän Steglujan-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat ottaa Steglujan-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 Steglujan-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.

Lopeta Steglujan-valmisteen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- voimakas ja jatkuva vatsakipu (mahan alueella), joka saattaa ulottua selkään ja johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua, koska nämä voivat olla haimatulehduksen (pankreatiitin) oireita.
- vakava allerginen reaktio (esiintymistiheys on tuntematon), johon voi kuulua ihottuma, nokkosihottuma, ihorakkuloita/ihon kuoriutumista sekä kasvojen, huulten, kielen ja nielun turvotus, jotka voivat aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Lääkäri voi määrätä sinulle lääkkeen allergisen reaktion hoitoon sekä vaihtoehdoisen diabeteslääkkeen.

Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset minkä tahansa edellä luetelluista vakavista haittavaikutuksista.

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 Steglujan-hoidon tai lopettaa sen pysyvästi.

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, pyöritys 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 haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen

- emättimen hiivainfektio
- alhainen verensokeri.

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 tiettytyyppinen veressä oleva rasva-aine)
- verikokeissa voidaan havaita muutoksia veren punasolujen määrässä (hemoglobiinissa)
- ummetus
- ilmavaivat
- käsien tai jalkojen turvotus
- nuhakuume

- päänsärky
- ylähengitystieinfektio
- tukkoinen tai vuotava nenä ja kurkkukipu
- nivelrikko
- käsivarsien ja säärtien kipu
- pahoinvointi/oksentelu.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta)

- verikokeissa voidaan havaita munuaisten toimintaan liittyviä muutoksia (kuten muuttunut kreatiniiniarvo)
- kivulias virtsaaminen
- vatsakipu
- ripuli
- uneliaisuus
- suun kuivuminen
- heitehuimaus
- kutina.

Harvinainen

- verihiutaleiden vähentynyt määrä.

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- munuaisongelmat, jotka joissain tapauksissa vaativat keinomunuaishoitoa
- nivelsärky
- lihassärky
- selkäsärky
- interstitiaalinen keuhkosairaus
- rakkulainen pemfigoidi (eräänlainen rakkulamuodostuma iholla).

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. Steglujan-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 Steglujan sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat ertugliflotsiini ja sitagliptiini.
 - Yksi Steglujan 5 mg/100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 100 mg sitagliptiinia (sitagliptiinifosfaattimonohydraattina).
 - Yksi Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg ertugliflotsiinia (ertugliflotsiini-L-pyroglytaamihappona) ja 100 mg sitagliptiinia (sitagliptiinifosfaattimonohydraattina).
- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), kalsiumvetyfosfaatti (vedetön), kroskarmelloosinatrium, natriumstearyyliumaraatti (E487), magnesiumstearaatti (E470b).
 - tabletin päällyste: hypromelloosi (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), karnaubavaha (E903).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Steglujan 5 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat beigen värisiä, mantelinmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 12,0 x 7,4 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”554” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.
- Steglujan 15 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat ruskeita, mantelinmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 12,0 x 7,4 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”555” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Steglujan 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: +32(0)27766211
dpoc_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
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Κύπρος

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

Malta

Merck Sharp & 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
clie@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ertugliflotsiinia/sitagliptiinia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Käynnissä olevassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa ertugliflotsiinia on annettu parhaan käytössä olevan tavanomaisen hoidon lisäksi tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille, joilla on aiemmin todettu verisuonisairaus, välianalyysin tulokset viittaavat siihen, että ertugliflotsiinia saaneilla potilailla alaraaja-amputaatioiden riski on suurentunut noin 1,2–1,6-kertaiseksi. Ertugliflotsiiniin liittyvää suurentunutta amputaatoriskiä tukevat myös laajan yhdistetyn aineiston turvallisuutta koskevat tiedot. Valmisteyhteenvedon tällä hetkellä sisältämät tiedot, "Toisen SGLT2:n estäjän kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on havaittu alaraaja-amputaatioiden (ensi sijassa isovarpaan amputointien) lisääntymistä", eivät ole riittäviä. Siksi ei ole hyväksyttävää odottaa, kunnes MK-8835-004/B1521021-tutkimuksen lopulliset tulokset toimitetaan vuonna 2020. Tästä syystä kohdan 4.4 alaraaja-amputaatioita koskevaa osuutta on muutettava ja pakkauseloste on päivitettävä valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ertugliflotsiinia/sitagliptiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ertugliflotsiinia/sitagliptiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.