

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés
Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 5 mg d'ertugliflozine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 15 mg d'ertugliflozine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.

Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 9,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Steglatro est indiqué dans le traitement des adultes avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- en monothérapie lorsque la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète.

Pour les résultats des études se rapportant aux associations de traitements, aux effets sur le contrôle de la glycémie, aux événements cardiovasculaires et aux populations étudiées, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant.

Lorsque l'ertugliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Chez les patients présentant une déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertugliflozine (voir rubrique 4.4).

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débiter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4).

L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 45 mL/min/1,73 m² ou une clairance de la créatinine (CICr) < 45 mL/min (voir rubrique 4.4).

Chez les patients avec un DFGe ≥ 45 et < 60 mL/min/1,73 m², Steglatro doit être initié à 5 mg et augmenté à 15 mg si nécessaire pour le contrôle glycémique.

L'efficacité glycémique de l'ertugliflozine étant réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et probablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, si un contrôle glycémique supplémentaire est nécessaire, l'ajout d'autres agents anti hyperglycémifiants doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Le traitement par Steglatro doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 30 mL/min/1,73 m² ou si la CICr reste de façon persistante < 30 mL/min.

Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, car il n'existe pas de données cliniques pour appuyer l'efficacité chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertugliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ertugliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1. Il peut augmenter le risque d'acidocétose diabétique chez ces patients.

Hypotension/Déplétion volémique

L'ertugliflozine induit une diurèse osmotique qui peut réduire le volume intravasculaire. Par conséquent, une hypotension symptomatique peut se produire après l'initiation de Steglatro (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou ClCr < 60 mL/min), les patients âgés (≥ 65 ans), les patients sous diurétiques ou les patients sous traitement antihypertenseur ayant des antécédents d'hypotension. Avant d'initier le traitement par Steglatro, le statut volémique doit être évalué et corrigé si nécessaire. Surveiller l'apparition de signes et symptômes après l'initiation du traitement.

En raison de son mécanisme d'action, l'ertugliflozine induit une diurèse osmotique, augmente le taux de créatinine sérique et réduit le DFGe. Les augmentations de la créatinine sérique et les diminutions du DFGe ont été plus importantes chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.8).

En cas d'affection intercurrente pouvant entraîner une perte hydrique (par exemple, maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de la volémie (par exemple, examen clinique, mesures de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite) et du bilan électrolytique est recommandée chez les patients recevant de l'ertugliflozine. Une interruption temporaire du traitement par l'ertugliflozine doit être envisagée jusqu'à correction de la perte hydrique.

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique, dont des cas mettant en jeu le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportés dans les essais cliniques et après la commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), incluant l'ertugliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/L (250 mg/dL). On ne sait pas si l'acidocétose diabétique est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées d'ertugliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment du niveau de la glycémie.

En cas de suspicion ou de diagnostic d'acidocétose diabétique, le traitement par l'ertugliflozine doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par l'ertugliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Avant d'initier l'ertugliflozine, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient.

Les patients qui peuvent être à risque accru d'acidocétose diabétique incluent les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (par ex. les patients atteints de diabète de type 2 avec un taux bas de peptides C, les adultes atteints de diabète auto-immun latent (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients ayant des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

La reprise d'un traitement par inhibiteur du SGLT2 chez des patients avec un antécédent d'acidocétose diabétique sous traitement par inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée, sauf si un autre facteur déclenchant est clairement identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de l'ertugliflozine chez les patients présentant un diabète de type 1 n'ont pas été établies et l'ertugliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un diabète de type 1. Des données limitées provenant d'essais cliniques suggèrent que l'acidocétose diabétique apparaît fréquemment quand les patients avec un diabète de type 1 sont traités par inhibiteurs du SGLT2.

Amputations des membres inférieurs

Dans une étude sur les effets cardiovasculaires à long terme VERTIS CV (eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), une étude chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie, des amputations non traumatiques des membres inférieurs (principalement de l'orteil) ont été rapportées avec une incidence de 2 % (0,57 sujets avec l'événement pour 100 patients-années), 2,1 % (0,60 sujets avec l'événement pour 100 patients-années) et 1,6 % (0,47 sujets avec l'événement pour 100 patients-années) pour les groupes ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. Les taux d'événements d'amputations des membres inférieurs étaient de 0,75 et 0,96 versus 0,74 événements pour 100 patients-années pour l'ertugliflozine 5 mg et l'ertugliflozine 15 mg versus placebo, respectivement. Une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a été observée dans des études cliniques à long terme dans le diabète de type 2 avec des inhibiteurs du SGLT2. On ne sait pas s'il s'agit d'un effet de classe. Il est important de conseiller les patients diabétiques sur les soins préventifs courants du pied.

Insuffisance rénale

L'efficacité de l'ertugliflozine pour le contrôle glycémique dépend de la fonction rénale, et l'efficacité glycémique est moindre chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et probablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Steglatro ne doit pas être initié chez les patients présentant un DFGe < 45 mL/min/1,73 m² ou une CICr < 45 mL/min. Steglatro doit être arrêté si le DFGe reste de façon persistante < 30 mL/min/1,73 m² ou si la CICr reste de façon persistante < 30 mL/min car son efficacité est réduite.

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation de l'ertugliflozine, puis régulièrement au cours du traitement (voir rubrique 4.2).

- Plus fréquemment chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou une CICr < 60 mL/min.

Hypoglycémie liée à l'utilisation concomitante d'insuline ou de sécrétagogues d'insuline

L'ertugliflozine peut augmenter le risque d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline et/ou un sécrétagogue d'insuline, qui sont connus pour induire une hypoglycémie (voir rubrique 4.8). Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour minimiser le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec l'ertugliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Mycoses génitales

L'ertugliflozine augmente le risque de mycoses génitales. Dans les essais avec des inhibiteurs du SGLT2, les patients ayant des antécédents de mycoses génitales et les hommes non circoncis étaient plus susceptibles de développer des mycoses génitales (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés et traités de façon appropriée.

Infections des voies urinaires

L'excrétion urinaire du glucose peut être associée à un risque accru d'infections des voies urinaires (voir rubrique 4.8). L'interruption temporaire d'ertugliflozine doit être envisagée lors d'un traitement pour pyélonéphrite ou urosepsis.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2. Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Steglatro doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

Patients âgés

Les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de déplétion volémique et d'insuffisance rénale. Les patients de 65 ans et plus, traités par l'ertugliflozine, avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à une déplétion volémique que les patients plus jeunes. Dans une étude sur les effets cardiovasculaires à long terme VERTIS CV, la sécurité et l'efficacité étaient similaires pour les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux patients de moins de 65 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Insuffisance cardiaque

L'ertugliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez les patients de classe IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).

Analyses d'urine

En raison du mécanisme d'action de l'ertugliflozine, les tests de détection du glucose dans les urines seront positifs chez les patients prenant Steglatro. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller le contrôle glycémique.

Interférence avec le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Le suivi du contrôle glycémique au moyen du dosage du 1,5-AG n'est pas recommandé car les taux de 1,5-AG ne permettent pas une évaluation fiable du contrôle glycémique chez les patients traités par des inhibiteurs du SGLT2. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller le contrôle glycémique.

Lactose

Steglatro contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

Ce médicament peut majorer l'effet des diurétiques et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, peuvent induire une hypoglycémie. L'ertugliflozine peut augmenter le risque d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline et/ou des sécrétagogues d'insuline. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec l'ertugliflozine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine

Le métabolisme par l'UGT1A9 et l'UGT2B7 est le principal mécanisme de clairance de l'ertugliflozine.

Des études d'interactions menées chez des sujets sains selon un schéma à dose unique suggèrent que la pharmacocinétique de l'ertugliflozine n'est pas modifiée par la sitagliptine, la metformine, le glimépiride ou la simvastatine.

L'administration de rifampicine (inducteur de l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase [UGT] et du cytochrome P450 [CYP]) à doses multiples diminue l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'ertugliflozine respectivement de 39 % et 15 %. Cette baisse de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et par conséquent aucune adaptation posologique n'est recommandée. Aucun effet cliniquement pertinent n'est attendu lors de l'utilisation avec d'autres inducteurs (par ex. carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital).

L'impact des inhibiteurs de l'UGT sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine n'a pas été étudié cliniquement, toutefois l'augmentation potentielle de l'exposition à l'ertugliflozine due à l'inhibition de l'UGT n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Effets de l'ertugliflozine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Les études d'interactions menées chez des sujets sains volontaires suggèrent que l'ertugliflozine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, de la metformine et du glimépiride.

L'administration concomitante de simvastatine et d'ertugliflozine a entraîné des augmentations respectives de 24% et 19% de l'ASC et de la C_{max} de la simvastatine, et de 30% et 16% de l'ASC et de la C_{max} de la simvastatine acide. Le mécanisme de ces faibles augmentations de la simvastatine et de la simvastatine acide n'est pas connu et n'est pas causé par l'inhibition du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) par l'ertugliflozine. Ces augmentations ne sont pas considérées cliniquement significatives.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de l'ertugliflozine chez les femmes enceintes sont limitées. Sur la base des résultats d'études chez l'animal, l'ertugliflozine peut affecter le développement et la maturation du système rénal (voir rubrique 5.3). Par conséquent, Steglatro ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant la présence d'ertugliflozine dans le lait maternel et ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la lactation. L'ertugliflozine est présente dans le lait des rates allaitantes et a provoqué des effets sur la progéniture des rates ayant allaité. Des effets à médiation pharmacologique ont été observés chez de jeunes rats (voir rubrique 5.3). Dans la mesure où la maturation rénale chez l'homme débute *in utero* et se poursuit au cours des 2 premières années de vie, un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peut être exclu en cas d'exposition par le biais de l'allaitement. Steglatro ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

L'effet de l'ertugliflozine sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ertugliflozine n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation conjointe de Steglatro avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline et du risque accru d'effets indésirables liés à la déplétion volémique, tels que des vertiges posturaux (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité et la tolérance de l'ertugliflozine ont été évaluées dans 7 études contrôlées contre placebo ou comparateur actif chez un total de 3 409 patients atteints de diabète de type 2 traités par ertugliflozine 5 mg ou 15 mg. De plus, la sécurité et la tolérance de l'ertugliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie ont été

évaluées dans VERTIS CV (voir rubrique 5.1) chez un total de 5 493 patients traités par ertugliflozine 5 mg ou 15 mg et une durée moyenne d'exposition de 2,9 ans.

Ensemble des essais contrôlés versus placebo évaluant Steglatro 5 mg et 15 mg

L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés *versus* placebo. L'ertugliflozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertugliflozine sur une durée moyenne d'approximativement 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertugliflozine 5 mg (N = 519) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les infections des voies urinaires, les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC), au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables issus d'essais cliniques contrôlés contre placebo et comparateur actif et de l'expérience post-commercialisation

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies urinaires [†] Mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme ^{*,†}
Fréquent	Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme ^{*,†}
Fréquence indéterminée	Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{*,a}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie ^{*,†}
Rare	Acidocétose diabétique ^{*,†}
Affections vasculaires	
Fréquent	Déplétion volémique ^{*,†}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée ^a
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Augmentation des mictions [‡]
Peu fréquent	Dysurie, augmentation de la créatininémie / diminution du taux de filtration glomérulaire [†]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Prurit vulvovaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Soif [§]
Investigations	
Fréquent	Lipides sériques modifiés [¶] , hémoglobine augmentée ^{**} , urée sanguine augmentée ^{¶¶}

- * Voir rubrique 4.4.
- † Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations.
- ‡ Incluant : pollakiurie, impériosité mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie.
- § Incluant : soif et polydipsie.
- ¶ Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg *versus* placebo étaient respectivement : cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) 5,8 % et 8,4 % *versus* 3,2 % ; cholestérol total 2,8 % et 5,7 % *versus* 1,1 % ; toutefois, elles étaient de 6,2 % et 7,6 % *versus* 1,9 % pour le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C). Pour les triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg *versus* placebo étaient respectivement de -3,9 % et -1,7 % *versus* 4,5 %.
- ** La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dL était plus élevée dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg (4,7 % et 4,1 %, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6 %).
- ¶¶ La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine ≥ 50 % et une valeur > à la limite supérieure de la normale (LSN) était numériquement plus élevée dans le groupe ertugliflozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,9 % et 9,8 %, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1 %).
- ^a Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Déplétion volémique

L'ertugliflozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volémique. Dans l'ensemble des études contrôlées *versus* placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volémique (déshydratation, étourdissements posturaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertugliflozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volémiques était plus élevée chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients sous diurétiques du groupe ertugliflozine que dans le groupe comparateur (voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², l'incidence était de 5,1 %, 2,6 % et 0,5 % respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le comparateur ; chez les patients ayant un DFGe entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m², elle était respectivement de 6,4 %, 3,7 % et 0 %.

Hypoglycémie

Dans le groupe des études contrôlées *versus* placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg (5 % et 4,5 %) par rapport au placebo (2,9 %). Dans cette population, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 0,4 % dans chaque groupe. Lorsque l'ertugliflozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertugliflozine était de 2,6 % dans les deux groupes et de 0,7 % dans le groupe placebo. En ajout à la metformine, l'incidence des événements hypoglycémiques était de 7,2 % dans le groupe ertugliflozine 5 mg, de 7,8 % dans le groupe ertugliflozine 15 mg et de 4,3 % dans le groupe placebo.

Lorsque l'ertugliflozine était rajoutée à la metformine et comparée à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27 %) qu'avec l'ertugliflozine (5,6 % et 8,2 % pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, respectivement).

Dans les sous-études de VERTIS CV, lorsque l'ertugliflozine était ajoutée à l'insuline avec ou sans metformine, les incidences d'hypoglycémie documentée étaient de 39,4 %, 38,9 % et 37,5 % respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Lorsque l'ertugliflozine était ajoutée à un sulfamide hypoglycémiant, les incidences d'hypoglycémie étaient de 7,3 %, 9,3 % et 4,2 % respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Lorsque l'ertugliflozine était ajoutée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, les incidences d'hypoglycémie étaient de 20 %, 26,5 % et 14,5 % respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées

étaient de 36 %, 27 % et 36 % respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Acidocétose diabétique

Dans VERTIS CV, une acidocétose a été identifiée chez 19 (0,3%) patients traités par ertugliflozine et chez 2 (0,1 %) patients traités par placebo. Dans 7 autres essais cliniques de phase 3 du programme de développement de l'ertugliflozine, une acidocétose a été identifiée chez 3 patients (0,1 %) traités par l'ertugliflozine et 0 (0 %) des patients traités par le comparateur (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la créatinine sérique/Diminution du débit de filtration glomérulaire et événements liés au système rénal

Les augmentations du taux moyen de créatinine et les diminutions du DFGe moyen observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertugliflozine étaient généralement transitoires en cas de poursuite du traitement. Les patients avec une insuffisance rénale modérée à l'inclusion présentaient des variations moyennes plus importantes sans retour aux valeurs initiales à la semaine 26 ; ces variations étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans VERTIS CV, le traitement par l'ertugliflozine a été associé à une diminution initiale du DFGe moyen (à la semaine 6 : -2,7, -3,8 et -0,4 mL/min/1,73 m² dans les groupes ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo, respectivement) suivie d'un retour aux valeurs initiales. La poursuite du traitement à long terme par l'ertugliflozine a été associée à une diminution plus lente du DFGe par rapport au placebo (jusqu'à la semaine 260).

Dans VERTIS CV, les incidences des effets indésirables d'origine rénale (par exemple, lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle) étaient de 4,2 %, 4,3 % et 4,7 % chez les patients traités respectivement par ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo dans la population globale ; et étaient de 9,7 %, 10 % et 10,2 % chez les patients traités respectivement par ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo pour les patients avec un DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m².

Mycoses génitales

Dans l'ensemble des trois essais cliniques contrôlés *versus* placebo, les mycoses génitales de la femme (par ex. candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale, vulvo-vaginite) sont survenues chez respectivement 9,1 %, 12 % et 3 % des patientes traitées par ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. Chez la femme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez respectivement 0,6 % et 0 % des femmes traitées par ertugliflozine et placebo (voir rubrique 4.4).

Dans le même ensemble, les mycoses génitales chez l'homme (par ex. balanite à Candida, balanoposthite, infection génitale, infection fongique génitale) étaient de 3,7 %, 4,2 %, et 0,4 % respectivement chez les patients traités par l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non circoncis. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2 % et 0 % des hommes traités par l'ertugliflozine et le placebo, respectivement. Dans de rares cas, un phimosis a été rapporté et une circoncision a parfois été effectuée (voir rubrique 4.4).

Infections des voies urinaires

Dans VERTIS CV, des infections des voies urinaires sont survenues chez 12,2 %, 12 % et 10,2 % des patients traités par ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo, respectivement. Les incidences des infections urinaires graves étaient de 0,9 %, 0,4 % et 0,8 % avec l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo, respectivement.

Dans 7 autres essais cliniques de phase 3 du programme de développement de l'ertugliflozine, les incidences des infections des voies urinaires étaient de 4 % et 4,1 % pour les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg et de 3,9 % pour le placebo. La plupart des événements étaient légers ou modérés, et aucun cas grave n'a été déclaré.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'ertugliflozine n'a pas fait preuve de toxicité chez les sujets sains à des doses orales uniques allant jusqu'à 300 mg et des doses multiples allant jusqu'à 100 mg par jour pendant 2 semaines. Aucun signe ou symptôme aigu potentiel de surdosage n'a été identifié.

En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre (par exemple élimination du produit non absorbé du tube digestif, instauration d'une surveillance clinique et mise en route d'un traitement symptomatique) en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de l'ertugliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), code ATC : A10BK04.

Mécanisme d'action

Le SGLT2 est le principal transporteur chargé de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation. L'ertugliflozine est un inhibiteur puissant, sélectif et réversible du SGLT2. Par le biais de l'inhibition du SGLT2, l'ertugliflozine réduit la réabsorption rénale du glucose filtré et diminue le seuil rénal pour le glucose, augmentant ainsi l'excrétion urinaire du glucose.

Effets pharmacodynamiques

Excrétion urinaire du glucose et volume d'urine

Des augmentations dose-dépendantes de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez des patients atteints de diabète de type 2 suite à l'administration d'une dose unique ou de doses multiples d'ertugliflozine. La modélisation dose-réponse indique que l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg entraîne une excrétion urinaire du glucose quasi-maximale chez les patients diabétiques de type 2, atteignant respectivement 87 % et 96 % de l'inhibition maximale.

Efficacité et sécurité clinique

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

L'ertugliflozine a été étudiée en monothérapie et en association avec la metformine, la sitagliptine, un sulfamide hypoglycémiant, l'insuline (avec ou sans metformine), la metformine plus sitagliptine, la metformine plus un sulfamide hypoglycémiant et comparée à un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride). L'ertugliflozine a également été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale modérée.

L'efficacité glycémique et la tolérance d'ertugliflozine ont été étudiées dans 7 études cliniques de phase 3 multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou *versus* comparateur actif, menées chez 4 863 patients diabétiques de type 2, y compris une étude chez 468 patients présentant une insuffisance rénale modérée. La distribution raciale était la suivante : 76,8 % de Blancs, 13,3 % d'Asiatiques, 5,0 % de Noirs et 4,8 % d'autres origines ethniques. Les

patients hispaniques ou latino-américains représentaient 24,2 % de la population. L'âge moyen des patients était de 57,8 ans (intervalle allant de 21 ans à 87 ans) ; 25,8 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 4,5 % avaient ≥ 75 ans.

De plus, une étude sur les effets cardiovasculaires (VERTIS CV) a été menée. VERTIS CV a porté sur 8 246 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie, dont 1 776 patients atteints d'insuffisance rénale modérée. VERTIS CV comprenait également des sous-études pour évaluer l'efficacité glycémique et la sécurité de l'ertugliflozine ajoutée à d'autres traitements de la glycémie.

Contrôle glycémique

En monothérapie

Au total, 461 patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par un régime alimentaire et de l'exercice physique ont participé à un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'ertugliflozine en monothérapie. Ces patients, qui ne recevaient aucun traitement anti-hyperglycémiant de fond, ont été randomisés pour recevoir ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg ou un placebo une fois par jour (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats à la semaine 26 d'une étude contrôlée *versus* placebo évaluant l'ertugliflozine en monothérapie*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Valeur initiale (moyenne)	8,2	8,4	8,1
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-0,8	-1,0	0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-1,0 [‡] (-1,2 ; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4 ; -0,9)	
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Poids corporel (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Valeur initiale (moyenne)	94,0	90,6	94,2
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-1,8 [‡] (-2,6 ; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0 ; -1,3)	

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, du traitement anti-hyperglycémiant antérieur, du DFG initial et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p < 0,001$ par rapport au placebo.

§ $p < 0,001$ par rapport au placebo (sur la base de comparaisons ajustées pour le rapport de cotes [*odds ratio*] d'après un modèle de régression logistique utilisant des imputations multiples pour les données manquantes).

Ertugliflozine en ajout à la metformine

Au total, 621 patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine en monothérapie ($\geq 1 500$ mg/jour) ont participé à un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ertugliflozine en association avec la metformine. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg ou un placebo une fois par jour en complément du traitement de fond en cours par la metformine (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats à la semaine 26 d'une étude contrôlée *versus* placebo évaluant l'ertugliflozine en association avec la metformine*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Valeur initiale (moyenne)	8,1	8,1	8,2
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9 ; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1 ; -0,7)	
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Poids corporel (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Valeur initiale (moyenne)	84,9	85,3	84,5
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-1,7 [‡] (-2,2 ; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2 ; -1,0)	

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction, du temps, du traitement anti-hyperglycémiant antérieur, du DFGe initial de la strate de randomisation relative au statut ménopausique et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p \leq 0,001$ par rapport au placebo.

§ $p < 0,001$ par rapport au placebo (sur la base de comparaisons ajustées pour le rapport de cotes [*odds ratio*] d'après un modèle de régression logistique utilisant des imputations multiples pour les données manquantes).

Étude contrôlée versus comparateur actif évaluant l'ertugliflozine par rapport au glimépiride en ajout à la metformine

Au total, 1 326 patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine en monothérapie ont participé à un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* comparateur actif, d'une durée de 52 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ertugliflozine en association avec la metformine. Ces patients, qui recevaient de la metformine en monothérapie ($\geq 1\ 500$ mg/jour), ont été randomisés pour recevoir ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg ou du glimépiride une fois par jour en complément du traitement de fond en cours par la metformine. La dose initiale de glimépiride était de 1 mg/jour, puis était progressivement augmentée pour atteindre une dose maximale de 6 ou 8 mg/jour (en fonction de la dose maximale approuvée dans chaque pays) ou la dose maximale tolérée, ou réduite pour éviter ou prendre en charge une hypoglycémie. La dose journalière moyenne de glimépiride était de 3,0 mg (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats à la semaine 52 d'une étude contrôlée *versus* produit actif comparant l'ertugliflozine au glimépiride dans le cadre d'un traitement associé chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Glimépiride
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Valeur initiale (moyenne)	7,8	7,8	7,8
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Différence par rapport au glimépiride (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	0,2 (0,1 ; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0 ; 0,2)	
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Poids corporel (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Valeur initiale (moyenne)	87,9	85,6	86,8
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-3,0	-3,4	0,9
Différence par rapport au glimépiride (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-3,9 (-4,4 ; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8 ; -3,8)	

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, du traitement anti-hyperglycémiant antérieur, du DFGe initial et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ La non-infériorité est déclarée lorsque la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % bilatéral pour la différence moyenne est inférieure à 0,3 %.

§ $p < 0,001$ par rapport au glimépiride.

Étude factorielle avec ertugliflozine et sitagliptine en ajout à la metformine

Au total, 1 233 patients diabétiques de type 2 ont participé à une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association d'ertugliflozine 5 mg ou ertugliflozine 15 mg avec sitagliptine 100 mg par rapport aux composants individuels de l'association. Des patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine en monothérapie ($\geq 1\ 500$ mg/jour) ont été randomisés dans un des cinq groupes de traitement actif : ertugliflozine 5 mg ou ertugliflozine 15 mg, sitagliptine 100 mg, ou sitagliptine 100 mg en association avec 5 mg ou 15 mg d'ertugliflozine, à raison d'une prise par jour en complément du traitement de fond en cours par la metformine (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats à la semaine 26 d'une étude factorielle de l'ertugliflozine et de la sitagliptine en ajout à la metformine par rapport à chacun des composants utilisé seul*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Sitagliptine 100 mg	Ertugliflozine 5 mg + Sitagliptine 100 mg	Ertugliflozine 15 mg + Sitagliptine 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Valeur initiale (moyenne)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Différence par rapport à Sitagliptine				-0,4 [‡] (-0,6 ; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6 ; -0,3)
Ertugliflozine 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6 ; -0,3)	
Ertugliflozine 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6 ; -0,3)
(moyenne des MC [†] , IC à 95 %)					
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Poids corporel (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Valeur initiale (moyenne)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Différence par rapport à la sitagliptine				-1,8 [‡] (-2,5 ; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9 ; -1,6)
(moyenne des MC [†] , IC à 95 %)					

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, du DFGe initial et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p < 0,001$ par rapport au groupe témoin.

§ $p < 0,001$ par rapport à la dose correspondante d'ertugliflozine ou de sitagliptine (sur la base de comparaisons ajustées pour le rapport de cotes [*odds ratio*] d'après un modèle de régression logistique utilisant des imputations multiples pour les données manquantes).

Ertugliflozine en ajout à la metformine et à la sitagliptine

Au total, 463 patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et la sitagliptine 100 mg une fois par jour ont participé à un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'ertugliflozine. Les patients ont été randomisés pour recevoir ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg ou un placebo une fois par jour en complément du traitement de fond en cours par la metformine et la sitagliptine (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats à la semaine 26 d'une étude en ajout de l'ertugliflozine à l'association de la metformine et de la sitagliptine*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Valeur initiale (moyenne)	8,1	8,0	8,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9 ; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9 ; -0,6)	
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Poids corporel (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Valeur initiale (moyenne)	87,6	86,6	86,5
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-2,0 [‡] (-2,6 ; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3 ; -1,1)	

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, du traitement anti-hyperglycémiant antérieur, du DFG initial et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p < 0.001$ par rapport au placebo.

§ $p < 0,001$ par rapport au placebo (sur la base de comparaisons ajustées pour le rapport de cotes [odds ratio] d'après un modèle de régression logistique utilisant des imputations multiples pour les données manquantes).

Association d'ertugliflozine avec la sitagliptine

Au total, 291 patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par un régime alimentaire et de l'exercice physique ont participé à un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ertugliflozine en association avec la sitagliptine. Ces patients, qui ne recevaient aucun traitement anti-hyperglycémiant de fond, ont été randomisés pour recevoir l'ertugliflozine 5 mg ou l'ertugliflozine 15 mg en association avec la sitagliptine (100 mg) ou un placebo une fois par jour (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats à la semaine 26 d'une étude de l'association de l'ertugliflozine avec la sitagliptine*

	Ertugliflozine 5 mg + Sitagliptine	Ertugliflozine 15 mg + Sitagliptine	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Valeur initiale (moyenne)	8,9	9,0	9,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-1,2 [‡] (-1,5 ; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6 ; -0,9)	
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Poids corporel (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Valeur initiale (moyenne)	90,8	91,3	95,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-2,0 [‡] (-3,0 ; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1 ; -1,1)	

* N inclut la totalité des patients ayant reçu au moins une dose de médicament expérimental et pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p < 0,001$ par rapport au placebo.

§ $p < 0,001$ par rapport au placebo (sur la base de comparaisons ajustées pour le rapport de cotes [*odds ratio*] d'après un modèle de régression logistique utilisant des imputations multiples pour les données manquantes).

Ertugliflozine en ajout à l'insuline (avec ou sans metformine).

Au total, 1 065 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie avec un contrôle glycémique inadéquat (hémoglobine A1c [HbA1c] entre 7 % et 10,5 %) par un traitement de fond par insuline ≥ 20 unités/jour (59 % des patients recevaient également de la metformine $\geq 1 500$ mg/jour) ont participé à une sous-étude glycémique de VERTIS CV randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo de 18 semaines. Ces patients ont été randomisés pour recevoir l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg ou un placebo une fois par jour (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats à la semaine 18 d'une étude sur l'ajout de l'ertugliflozine à l'insuline (avec ou sans metformine) chez des patients atteints de diabète de type 2*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Valeur initiale (moyenne)	8,4	8,4	8,4
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-0,6 [‡] (-0,7 ; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8 ; -0,5)	
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Poids corporel (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Valeur initiale (moyenne)	93,8	92,1	93,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-1,6 [‡] (-2,1 ; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4 ; -1,4)	

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, strate d'insuline, du DFGe initial et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p < 0,001$ par rapport au placebo.

§ $p < 0,001$ par rapport au placebo (sur la base de comparaisons ajustées pour le rapport de cotes [odds ratio] d'après un modèle de régression logistique utilisant des imputations multiples pour les données manquantes).

Ertugliflozine en ajout à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes

Au total, 330 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie avec un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c entre 7 % et 10,5 %) avec un traitement de fond par metformine $\geq 1\ 500$ mg/jour et un sulfamide hypoglycémiant, ont participé à une sous-étude glycémique de VERTIS CV randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo de 18 semaines. Ces patients ont été randomisés pour recevoir l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg ou un placebo une fois par jour (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Résultats à la semaine 18 d'une étude sur l'ajout d'ertugliflozine à l'association de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant chez des patients atteints de diabète de type 2*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Valeur initiale (moyenne)	8,4	8,3	8,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9 ; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0 ; -0,5)	
Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Poids corporel (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Valeur initiale (moyenne)	92,1	92,9	90,5
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-1,6 [‡] (-2,3 ; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6 ; -1,2)	

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, du DFGe initial et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p < 0,001$ par rapport au placebo.

§ $p < 0,001$ par rapport au placebo (sur la base de comparaisons ajustées pour le rapport de cotes [odds ratio] d'après un modèle de régression logistique utilisant des imputations multiples pour les données manquantes).

Insuffisance rénale modérée

Étude contrôlée versus placebo de 26 semaines

L'efficacité d'ertugliflozine a également été évaluée séparément dans une étude spécifique chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée (468 patients avec un DFGe de ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m²).

Les variations moyennes de l'HbA1c (IC à 95 %, méthode de la moyenne de moindres carrés) par rapport aux valeurs initiales étaient respectivement de -0,26 (-0,42 ; -0,11), -0,29 (-0,44 ; -0,14) et -0,41 (-0,56 ; -0,27) dans les groupes placebo, ertugliflozine 5 mg et ertugliflozine 15 mg. Les réductions d'HbA1c dans les bras ertugliflozine n'étaient pas significativement différentes de celles du placebo. L'analyse pré-spécifiée de l'efficacité glycémique a été biaisée par l'utilisation concomitante de médicaments anti-hyperglycémiant interdits. Dans une analyse ultérieure excluant les sujets utilisant les médicaments interdits, l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg a été associée à des réductions de l'HbA1c corrigées en fonction du placebo de respectivement -0,14 (-0,36 ; 0,08) et -0,33 (-0,55 ; -0,11).

Étude contrôlée versus placebo de 18 semaines

Dans l'étude VERTIS CV, 1 776 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie présentaient une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m²). Parmi eux, 1 319 patients avaient un DFGe ≥ 45 et < 60 mL/min/1,73 m², dont 879 patients exposés à l'ertugliflozine (voir Tableau 10), et 457 patients avaient un DFGe ≥ 30 et < 45 mL/min/1,73 m², dont 299 patients exposés à l'ertugliflozine.

Tableau 10 : Résultats à la semaine 18 de l'ertugliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire avec un DFGe initial ≥ 45 et < 60 mL/min/1,73 m²*

	Ertugliflozine 5 mg	Ertugliflozine 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Valeur initiale (moyenne)	8,2	8,2	8,2
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-0,3 [‡] (-0,4 ; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4 ; -0,2)	
Poids corporel (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Valeur initiale (moyenne)	92,1	92,5	92,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC [†] , IC à 95 %)	-1,3 [‡] (-1,7 ; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8 ; -1,0)	

* N inclut la totalité des patients randomisés et traités pour lesquels au moins une mesure de la variable d'évaluation était disponible.

† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du temps, du DFGe initial et de l'interaction entre le temps et le traitement.

‡ $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Chez les patients avec un DFGe ≥ 30 et < 45 mL/min/1,73 m², la réduction de l'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 18 était significativement différente entre le placebo et l'ertugliflozine 5 mg, mais n'était pas significativement différente entre le placebo et l'ertugliflozine 15 mg.

Glycémie à jeun

Dans trois études contrôlées *versus* placebo, l'ertugliflozine a permis des réductions statistiquement significatives de la glycémie à jeun. Pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, respectivement, les réductions de la glycémie à jeun corrigées en fonction du placebo étaient de 1,92 et 2,44 mmol/L en monothérapie, 1,48 et 2,12 mmol/L en ajout à la metformine, et 1,40 et 1,74 mmol/L en ajout à la metformine et à la sitagliptine.

L'association d'ertugliflozine et de sitagliptine a permis des réductions significativement plus importantes de la glycémie à jeun par rapport à la sitagliptine ou l'ertugliflozine seules ou au placebo. L'association d'ertugliflozine 5 ou 15 mg à la sitagliptine a permis des réductions progressives de la glycémie à jeun de 0,46 à 0,65 mmol/L par rapport à l'ertugliflozine seule et de 1,02 à 1,28 mmol/L par rapport à la sitagliptine seule. Les réductions corrigées en fonction du placebo pour l'ertugliflozine 5 et 15 mg en association avec la sitagliptine étaient de 2,16 et 2,56 mmol/L.

Efficacité chez les patients ayant un taux initial de HbA1c $\geq 8\%$

Dans l'étude en monothérapie menée en complément d'un régime alimentaire et d'exercice physique chez des patients ayant des taux d'HbA1c initiaux allant de 7 à 10,5 %, les réductions des taux d'HbA1c corrigées en fonction du placebo dans le sous-groupe de patients de l'étude ayant un taux d'HbA1c initial ≥ 8 % étaient respectivement de 1,11 % et 1,52 % pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg.

Dans l'étude de l'ertugliflozine en ajout à la metformine chez des patients ayant des taux d'HbA1c initiaux allant de 7 à 10,5 %, les réductions des taux d'HbA1c corrigées en fonction du placebo dans le sous-groupe de patients de l'étude ayant un taux d'HbA1c initial ≥ 9 % étaient respectivement de 1,31 % et 1,43 % pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg.

Dans l'étude menée chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine et ayant des taux d'HbA1c initiaux allant de 7,5 à 11 %, dans le sous-groupe de patients ayant un taux d'HbA1c initial ≥ 10 %, l'association d'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg à la sitagliptine a permis d'obtenir des réductions des taux d'HbA1c de respectivement 2,35 % et 2,66 % contre 2,10 %, 1,30 % et 1,82 % pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et la sitagliptine seules.

Glycémie postprandiale

Dans l'étude en monothérapie, l'ertugliflozine 5 et 15 mg a permis des réductions de la glycémie postprandiale à 2 heures corrigées en fonction du placebo statistiquement significatives de 3,83 et 3,74 mmol/L.

Pression artérielle

Dans trois études de 26 semaines contrôlées *versus* placebo, l'ertugliflozine a réduit la pression artérielle systolique (PAS). Pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, les réductions statistiquement significatives de la PAS corrigées par rapport à celle du placebo ont varié respectivement de 2,9 mmHg à 3,7 mmHg et de 1,7 mmHg à 4,5 mmHg.

Dans une étude contrôlée de 52 semaines *versus* glimépiride, la réduction de la PAS par rapport aux valeurs initiales était respectivement de 2,2 mmHg et de 3,8 mmHg pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, alors que les sujets traités par le glimépiride présentaient une augmentation de la PAS par rapport aux valeurs initiales de 1,0 mmHg.

Analyse de sous-groupes

Chez les patients diabétiques de type 2 traités par ertugliflozine, des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c ont été observées dans des sous-groupes définis par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, la région géographique, l'indice de masse corporelle (IMC) initial, le taux d'HbA1c initial, et l'ancienneté du diabète de type 2.

Effets cardiovasculaires

L'effet de l'ertugliflozine sur le risque cardiovasculaire chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie a été évalué dans l'étude VERTIS CV, un essai multicentrique, multinational, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo et basé sur les événements. L'étude a comparé le risque de subir un événement cardiovasculaire indésirable majeur (major adverse cardiovascular event, MACE) entre l'ertugliflozine et le placebo lorsque ceux-ci étaient ajoutés et utilisés en même temps que les traitements standards du diabète et des maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose.

Au total, 8 246 patients ont été randomisés (placebo N = 2 747, ertugliflozine 5 mg N = 2 752, ertugliflozine 15 mg N = 2 747) et suivis pendant une durée médiane de 3 ans. L'âge moyen était de 64 ans et environ 70 % étaient des hommes.

A l'inclusion, tous les patients de l'étude avaient un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c supérieure ou égale à 7 %). La durée moyenne du diabète de type 2 était de 13 ans, l'HbA1c moyenne initiale était de 8,2 % et le DFGe moyen était de 76 mL/min/1,73 m². Au départ, les patients étaient traités par un (32 %) ou plusieurs (67 %) médicaments antidiabétiques, dont la metformine (76 %), l'insuline (47 %), les sulfamides hypoglycémisants (41 %), les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (11 %) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (3 %).

A l'inclusion, presque tous les patients (99 %) avaient une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie. Environ 24 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation principal de VERTIS CV était le délai jusqu'à la première survenue d'un MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal).

L'ertugliflozine a démontré une non-infériorité comparée au placebo pour les MACE (voir Tableau 11). Les résultats pour les doses individuelles de 5 mg et 15 mg étaient cohérents avec les résultats pour les groupes de doses combinées.

Chez les patients traités par ertugliflozine, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était plus faible que chez les patients traités par placebo (voir Tableau 11 et Figure 1).

Tableau 11 : Analyses des MACE et de ses composants et hospitalisation pour insuffisance cardiaque de l'étude VERTIS CV*

Critères [†]	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		Rapport des risques vs Placebo (IC) [‡]
	N (%)	Taux d'événements (pour 100 personnes-années)	N (%)	Taux d'événements (pour 100 personnes-années)	
MACE (Décès CV, IM non fatal ou AVC non fatal)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85 ; 1,11)
IM non fatal	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86 ; 1,27)
AVC non fatal	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76 ; 1,32)
Décès CV	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77 ; 1,11)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54 ; 0,90)

N=Nombre de patients, IC=Intervalle de confiance, CV=Cardiovasculaire, IM=Infarctus du myocarde.

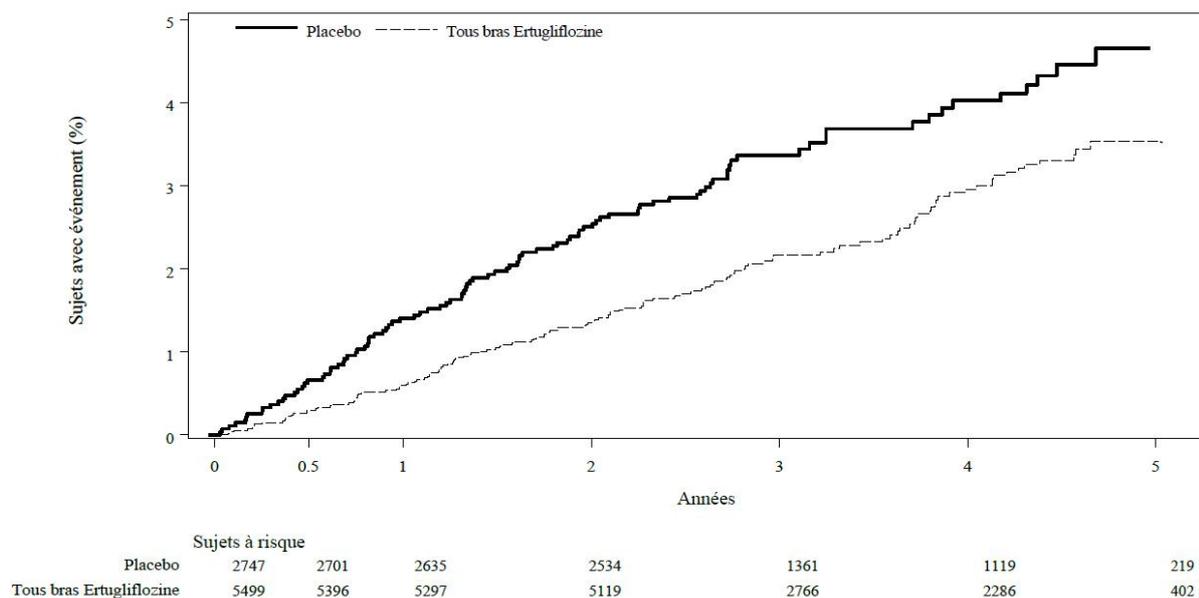
* Ensemble d'analyse en intention de traiter.

[†] Le MACE a été évalué chez les sujets qui ont pris au moins une dose du médicament de l'étude et, pour les sujets qui ont arrêté le médicament à l'étude avant la fin de celle-ci, les événements qui se sont produits plus de 365 jours après la dernière dose du médicament de l'étude ont été censurés. D'autres critères ont été évalués pour tous les sujets randomisés et les événements survenus à tout moment après la première dose du médicament de l'étude jusqu'à la dernière date de contact. Le nombre total de premiers événements a été analysé pour chaque critère.

[‡] Pour MACE, un IC à 95,6 % est présenté, pour les autres critères, un IC à 95 % est présenté.

[#] Non évalué pour la signification statistique car il ne faisait pas partie de la procédure de test séquentiel prédéfinie.

Figure 1 : Délai jusqu'à la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le diabète de type 2 réalisées avec ertugliflozine dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Introduction générale

La pharmacocinétique de l'ertugliflozine est comparable chez les sujets sains et les patients atteints de diabète de type 2. À l'état d'équilibre, l'ASC et la C_{max} plasmatiques moyennes étaient respectivement de 398 ng·h/mL et 81 ng/mL pour l'ertugliflozine 5 mg administrée une fois par jour, et de 1 193 ng·h/mL et 268 ng/mL pour l'ertugliflozine 15 mg administrée une fois par jour. L'état d'équilibre est atteint au bout de 4 à 6 jours d'administration quotidienne d'ertugliflozine. La pharmacocinétique de l'ertugliflozine n'est pas dépendante du temps et jusqu'à 10 à 40 % de la dose s'accumulent dans le plasma en cas d'administration répétée.

Absorption

Après administration orale de doses uniques de 5 mg et 15 mg d'ertugliflozine, les concentrations plasmatiques maximales sont observées au bout d'1 heure (temps médian jusqu'à la concentration plasmatique maximale [T_{max}]) en conditions de jeûne. L'ASC et la C_{max} plasmatiques de l'ertugliflozine augmentent proportionnellement à la dose après administration de doses uniques de 0,5 mg à 300 mg et de doses multiples de 1 mg à 100 mg. La biodisponibilité orale absolue de l'ertugliflozine suite à l'administration d'une dose de 15 mg est d'environ 100 %.

L'administration d'ertugliflozine avec un repas riche en graisses et en calories réduit sa C_{max} de 29 % et prolonge son T_{max} d'1 heure, mais n'altère pas son ASC par rapport à des conditions de jeûne. L'effet observé de la nourriture sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine n'est pas considéré cliniquement pertinent et l'ertugliflozine peut être administrée pendant ou en dehors des repas. Dans les essais cliniques de phase 3, l'ertugliflozine était administrée indépendamment des repas.

L'ertugliflozine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose intraveineuse d'ertugliflozine est de 86 L. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine est de 93,6 % et ne dépend pas des concentrations plasmatiques d'ertugliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée significativement chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Le ratio de concentration sang/plasma de l'ertugliflozine est de 0,66.

L'ertugliflozine n'est pas un substrat des transporteurs d'anions organiques (OAT1, OAT3), des transporteurs de cations organiques (OCT1, OCT2), ou des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformation

La transformation métabolique constitue le principal mécanisme de clairance de l'ertugliflozine. Le métabolisme de l'ertugliflozine s'effectue majoritairement par O-glucuronidation médiée par l'UGT1A9 et l'UGT2B7 ; les deux métabolites glucuronides formés sont pharmacologiquement inactifs aux concentrations cliniquement pertinentes. Le métabolisme (oxydatif) de l'ertugliflozine médié par le CYP est minimal (12 %).

Élimination

La clairance plasmatique systémique moyenne après administration d'une dose intraveineuse de 100 µg est de 11 L/h. La demi-vie d'élimination moyenne chez les patients diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale est de 17 heures selon les estimations basées sur l'analyse pharmacocinétique de population. Après administration d'une dose orale de [¹⁴C]-ertugliflozine en solution à des sujets sains, environ 41 % de la radioactivité liée au médicament sont éliminés dans les fèces et 50 % dans l'urine. Seulement 1,5 % de la dose d'ertugliflozine administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et 34 % le sont dans les fèces, ce qui est probablement lié à l'excrétion biliaire des métabolites glucuronides donnant lieu à la reformation de molécule mère par hydrolyse.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans une étude de pharmacologie clinique de phase 1 chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (selon le DFG_e), après administration d'une dose unique de 15 mg d'ertugliflozine, l'ASC de l'ertugliflozine était multipliée en moyenne par ≤ 1,7 par rapport à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Ces augmentations de l'ASC de l'ertugliflozine ne sont pas considérées cliniquement pertinentes. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée pour la C_{max} de l'ertugliflozine entre les groupes correspondant aux différents degrés d'altération de la fonction rénale. L'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures diminue en fonction de la sévérité de l'altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). La liaison aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine n'est pas affectée par la présence d'une altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique modérée (sur la base de la classification de Child-Pugh) n'entraîne pas d'augmentation de l'exposition à l'ertugliflozine. L'ASC de l'ertugliflozine est réduite d'environ 13 % et sa C_{max} d'environ 21 % par rapport à celles des patients présentant une fonction hépatique normale. Cette baisse de l'exposition à l'ertugliflozine n'est pas considérée cliniquement significative. Il n'y a aucune expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh (sévére). La liaison aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine n'est pas affectée par la présence d'une insuffisance hépatique modérée.

Population pédiatrique

Aucune étude avec l'ertugliflozine n'a été réalisée dans la population pédiatrique.

Effets de l'âge, du poids corporel, du sexe et de la race

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le poids corporel, le sexe et la race n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine.

Interactions médicamenteuses

Évaluation in vitro de l'ertugliflozine

Dans les études *in vitro*, l'ertugliflozine et ses métabolites glucuronides n'ont pas inhibé ou inactivé les CYP1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ou 3A4, et n'ont pas eu d'effet inducteur sur les CYP1A2, 2B6 ou 3A4. L'ertugliflozine et ses métabolites glucuronides n'ont pas inhibé l'activité des UGT1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro*. A des concentrations plus élevées qui ne sont pas cliniquement pertinentes, l'ertugliflozine était un faible inhibiteur des UGT1A1 et 1A4 *in vitro* alors que ses métabolites glucuronides n'ont pas eu d'effet sur ces isoformes. Dans l'ensemble, l'ertugliflozine est peu susceptible d'affecter la pharmacocinétique des médicaments administrés de façon concomitante éliminés par ces enzymes.

L'ertugliflozine et ses métabolites glucuronides n'ont pas d'effet inhibiteur significatif sur la P-gp, les transporteurs OCT2, OAT1 et OAT3 ou les transporteurs des polypeptides OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes. Dans l'ensemble, il est peu probable que l'ertugliflozine affecte la pharmacocinétique des médicaments administrés simultanément qui sont des substrats de ces transporteurs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité aiguë, toxicité en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité générale

Des études de toxicité en administration répétée par voie orale ont été menées chez la souris, le rat et le chien pendant une durée allant respectivement jusqu'à 13, 26 et 39 semaines. Les manifestations de toxicité jugées indésirables étaient généralement observées à des expositions supérieures ou égales à 77 fois l'exposition humaine au médicament libre (ASC) à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) de 15 mg/jour. La plupart des manifestations toxiques étaient cohérentes avec la pharmacologie liée à la perte urinaire du glucose et comprenaient une diminution du poids corporel et du tissu adipeux, une augmentation de la consommation de nourriture, des diarrhées, une déshydratation, une baisse de la glycémie et des élévations d'autres paramètres sériques reflétant un accroissement du métabolisme protéique et de la gluconéogenèse, ainsi que des déséquilibres électrolytiques et des troubles urinaires tels qu'une polyurie, une glycosurie et une calciurie. Les changements microscopiques liés à la glycosurie et/ou la calciurie et observés uniquement chez les rongeurs incluaient une dilatation des tubules rénaux, une hypertrophie de la zone glomérulée dans les glandes surrénales (chez le rat) et une augmentation de l'os trabéculaire (chez le rat). Excepté les vomissements, aucune manifestation indésirable de toxicité n'a été mise en évidence chez le chien à 379 fois l'exposition humaine au médicament libre (ASC) à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) de 15 mg/jour.

Carcinogénèse

Lors d'une étude de carcinogénèse sur 2 ans chez la souris, l'ertugliflozine a été administrée par gavage à des doses de 5, 15 et 40 mg/kg/jour. Aucune manifestation néoplasique induite par l'ertugliflozine n'a été observée aux doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (environ 41 fois l'exposition humaine au médicament libre à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD] de 15 mg/jour sur la base de l'ASC). Lors d'une étude de carcinogénèse sur 2 ans chez le rat,

l'ertugliflozine a été administrée par gavage à des doses de 1,5, 5 et 15 mg/kg/jour. Les manifestations néoplasiques induites par l'ertugliflozine incluaient une incidence accrue de phéochromocytomes bénins au niveau de la médullo-surrénale chez les rats mâles à la dose de 15 mg/kg/jour. Cette observation a été attribuée à une malabsorption des glucides entraînant une altération de l'homéostasie du calcium et n'a pas été considérée comme posant un risque pertinent en clinique. La dose sans effet nocif observé (DSENO) en ce qui concerne les néoplasies était de 5 mg/kg/jour (environ 16 fois l'exposition humaine au médicament libre à la dose maximale recommandée [MRHD] de 15 mg/jour).

Mutagenèse

L'ertugliflozine ne s'est pas révélée mutagène ou clastogène avec ou sans activation métabolique lors du test de mutations réverses sur bactéries (Ames), lors du test cytogénétique *in vitro* (lymphocytes humains) et lors du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Toxicité sur la reproduction

Dans les études sur la fertilité et le développement de l'embryon chez le rat, des rats mâles et femelles ont reçu de l'ertugliflozine aux doses de 5, 25 et 250 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé à la dose de 250 mg/kg/jour (environ 386 fois l'exposition humaine au médicament libre à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD] de 15 mg/jour sur la base des comparaisons de l'ASC). L'ertugliflozine n'a pas eu d'effet indésirable sur le développement des rats et des lapins à des expositions maternelles correspondant respectivement à 239 et 1 069 fois l'exposition humaine à la dose clinique maximale de 15 mg/jour, sur la base de l'ASC. À des doses toxiques pour la mère chez le rat (250 mg/kg/jour), une baisse de la viabilité fœtale et une augmentation de l'incidence des malformations viscérales ont été observées à une exposition maternelle 510 fois supérieure à la dose clinique maximale de 15 mg/jour.

Lors des études de développement pré- et post-natal, une diminution de la croissance et du développement post-nataux a été observée après administration d'ertugliflozine chez la rate du jour 6 de la gestation au jour 21 de la lactation à une dose \geq 100 mg/kg/jour (dose estimée 239 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose clinique maximale de 15 mg/jour, sur la base de l'ASC). La maturation sexuelle était retardée pour les deux sexes à la dose de 250 mg/kg/jour (dose estimée 620 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD] de 15 mg/jour, sur la base de l'ASC).

Lorsque l'ertugliflozine était administré à de jeunes rats du jour 21 au jour 90 après la naissance, période de développement rénal correspondant à la fin du deuxième et au troisième trimestre de la grossesse chez l'homme, une augmentation du poids des reins, une dilatation du bassinet et des tubules rénaux, et une minéralisation tubulaire rénale ont été observées à une exposition 13 fois supérieure à la dose clinique maximale de 15 mg/jour, sur la base de l'ASC. Des effets sur le tissu osseux (réduction de la longueur du fémur, augmentation de l'os trabéculaire fémoral) ainsi qu'un retard pubertaire ont été observés à une exposition 817 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD] de 15 mg/jour, sur la base de l'ASC. Les effets sur le rein et le tissu osseux n'étaient pas totalement résolus après la période de récupération d'1 mois.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose 2910/6 (E464)
Lactose monohydraté
Macrogol 3350 (E1521)
Triacétine (E1518)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Alu/PVC/PA/Alu.
Boîtes de 14, 28, 30, 84, 90 et 98 comprimés pelliculés sous plaquettes non prédécoupées.
Boîtes de 30 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1267/001
EU/1/18/1267/002
EU/1/18/1267/003
EU/1/18/1267/004
EU/1/18/1267/005
EU/1/18/1267/006
EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1267/007
EU/1/18/1267/008
EU/1/18/1267/009
EU/1/18/1267/010
EU/1/18/1267/011
EU/1/18/1267/012
EU/1/18/1267/014

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mars 2018

Date du dernier renouvellement : 15 Novembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI DE STEGLATRO 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 5 mg d'ertugliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1267/001 (14 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/002 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/003 (30 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/004 (30x1 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/005 (84 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/006 (90 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/013 (98 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Steglatro 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSODÉS**

PLAQUETTE DE STEGLATRO 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Steglatro 5 mg, comprimés
ertugliflozine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI DE STEGLATRO 15 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 15 mg d'ertugliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1267/007 (14 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/008 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/009 (30 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/010 (30x1 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/011 (84 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/012 (90 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1267/014 (98 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Steglatro 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE STEGLATRO 15 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Steglatro 15 mg, comprimés
ertugliflozine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés ertugliflozine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Steglatro et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Steglatro
3. Comment prendre Steglatro
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Steglatro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Steglatro et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Steglatro

Steglatro contient une substance active appelée ertugliflozine.

Steglatro appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2).

Dans quels cas Steglatro est-il utilisé

- Steglatro diminue le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints de diabète de type 2.
- Il peut également aider à prévenir l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2.
- Steglatro peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments diminuant le taux de sucre dans le sang.
- Vous devez poursuivre votre régime alimentaire et continuer à faire de l'exercice physique pendant votre traitement par Steglatro.

Comment fonctionne Steglatro

L'ertugliflozine agit en bloquant la protéine SGLT2 présente dans vos reins. Ceci entraîne une élimination du sucre présent dans votre sang par vos urines.

Qu'est-ce que le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline ou l'insuline produite par votre corps n'agit pas comme elle le devrait. Cela entraîne une quantité de sucre importante dans votre sang. Lorsque cela se produit, cela peut conduire à des problèmes médicaux graves tels que maladie cardiaque, maladie rénale, cécité et mauvaise circulation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Steglatro

Ne prenez jamais Steglatro

- si vous êtes allergique à l'ertugliflozine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Steglatro si vous :

- avez des problèmes rénaux. Votre médecin peut effectuer des tests sanguins pour vérifier le bon fonctionnement de vos reins.
- avez ou avez eu des infections des voies urinaires.
- avez actuellement ou avez déjà eu par le passé une mycose du vagin ou du pénis.
- avez un diabète de type 1 ; Steglatro ne doit pas être utilisé pour traiter cette maladie car il peut augmenter le risque d'acidocétose diabétique chez ces patients.
- prenez d'autres médicaments pour traiter le diabète ; certains médicaments peuvent augmenter votre risque d'avoir un taux de sucre dans le sang trop faible.
- pouvez avoir un risque de déshydratation (par exemple, si vous prenez des médicaments qui augmentent la production d'urine [diurétiques] ou qui baissent votre pression artérielle ou si vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans). Renseignez-vous sur la façon de prévenir une déshydratation.
- présentez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, des maux de ventre, une soif excessive, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelles, une haleine ayant une odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans votre bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration, contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche ; ces symptômes peuvent être le signe d'une « acidocétose diabétique » – un problème que vous pouvez rencontrer avec votre diabète en raison d'une élévation des taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang, visible par des tests ; le risque de développer une acidocétose diabétique peut être augmenté en cas de jeûne prolongé, de consommation excessive d'alcool, de déshydratation, de diminution soudaine de la dose d'insuline, ou de besoin accru en insuline en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une maladie grave.

Il est important de vérifier régulièrement vos pieds et de suivre tout autre conseil donné par votre professionnel de santé concernant les soins de pieds.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous développez des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, une rougeur ou une tuméfaction au niveau de vos parties génitales ou de la zone qui s'étend de vos parties génitales à votre anus, accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de malaise. Ces symptômes peuvent indiquer la survenue d'une infection rare mais grave ou mettant même en jeu le pronostic vital des patients, appelée « fasciite nécrosante du périnée » ou « gangrène de Fournier », qui détruit le tissu sous-cutané. La gangrène de Fournier doit faire l'objet d'un traitement immédiat.

Lorsque ce médicament est utilisé en association avec l'insuline ou des médicaments qui augmentent la libération d'insuline par le pancréas, cela peut provoquer une baisse trop importante du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Votre médecin pourra réduire votre dose d'insuline ou de l'autre médicament que vous prenez.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Glucose urinaire

En raison du mode d'action de ce médicament, le test de détection du sucre (glucose) dans vos urines sera positif pendant votre traitement.

Enfants et adolescents

Les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans ne doivent pas prendre ce médicament. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament n'ont pas été démontrées chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Steglatro

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important de prévenir votre médecin :

- si vous prenez des médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques) ;
- si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le sucre présent dans le sang, tels que de l'insuline ou des médicaments qui augmentent la libération d'insuline par le pancréas ;

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

On ignore si Steglatro peut avoir des effets nocifs pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, consultez votre médecin pour déterminer la meilleure façon de contrôler votre taux de sucre dans le sang pendant votre grossesse. N'utilisez pas Steglatro si vous êtes enceinte.

On ne sait pas si Steglatro passe dans le lait maternel. Demandez à votre médecin quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous recevez Steglatro. N'utilisez pas Steglatro si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la prise de ce médicament en association avec l'insuline ou des médicaments augmentant le taux d'insuline libéré par le pancréas peut entraîner une baisse trop importante du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), qui se manifeste par des symptômes tels que des tremblements, une transpiration excessive et des troubles de la vue, et qui peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez des vertiges après avoir pris Steglatro.

Steglatro contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Steglatro contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Steglatro

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

Quelle est la dose à prendre

- La dose initiale de Steglatro est d'un comprimé de 5 mg une fois par jour. Votre médecin décidera s'il faut augmenter ou non votre dose à 15 mg.
- Votre médecin vous prescrira le dosage approprié. Ne modifiez pas votre dose à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Comment prendre ce médicament

- Avalez le comprimé ; si vous avez des difficultés à avaler, le comprimé peut être coupé ou écrasé.
- Prenez un comprimé chaque matin. Essayez de le prendre à la même heure. Cela vous aidera à vous rappeler de le prendre.
- Vous pouvez prendre votre comprimé avec ou sans nourriture.
- Vous devez poursuivre votre régime alimentaire et continuer à faire de l'exercice physique pendant votre traitement par Steglatro.

Si vous avez pris plus de Steglatro que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Steglatro, consultez un médecin ou un pharmacien immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Steglatro

Ce qu'il faut faire si vous oubliez de prendre un comprimé dépend du temps restant jusqu'à votre prochaine dose :

- S'il reste 12 heures ou plus avant la prise de la dose suivante, prenez un comprimé de Steglatro dès que vous vous en souvenez. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il reste moins de 12 heures avant la prise de la dose suivante, ne prenez pas le comprimé que vous avez oublié. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Steglatro

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre médecin. Votre taux de sucre dans le sang pourra augmenter si vous arrêtez votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

Acidocétose diabétique (rare, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Voici les signes d'une acidocétose diabétique (voir aussi rubrique « Avertissements et précautions ») :

- augmentation des taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang
- perte de poids rapide
- nausées ou vomissements
- mal au ventre
- soif excessive
- respiration rapide et profonde
- confusion
- somnolence ou fatigue inhabituelles
- odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou modification de l'odeur des urines ou de la transpiration

Ceci peut survenir indépendamment du taux de glucose dans le sang. Votre médecin peut décider d'arrêter votre traitement par Steglatro de façon temporaire ou définitive.

Fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Une grave infection des tissus mous des parties génitales ou de la zone qui s'étend des parties génitales à l'anus (voir rubrique « Avertissements et précautions » pour les symptômes).

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus, contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

Contactez un médecin dès que possible si vous présentez les effets indésirables suivants :

Infection des voies urinaires (très fréquent, pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

Les signes d'une infection des voies urinaires sont :

- sensation de brûlure lors de l'émission des urines,
- urines qui semblent troubles,
- douleur dans le bassin ou au milieu du dos (lorsque les reins sont infectés).

Bien que peu fréquent, si vous avez de la fièvre ou voyez du sang dans vos urines, informez-en immédiatement votre médecin.

Déshydratation (perte d'une quantité trop importante d'eau dans l'organisme ; fréquent, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Les symptômes de déshydratation incluent :

- bouche sèche
- sensations de tête qui tourne, d'étourdissement ou de faiblesse, en particulier au moment de se lever
- évanouissement

Vous êtes plus susceptible d'être déshydraté(e) si vous :

- avez des problèmes rénaux
- prenez des médicaments qui augmentent votre production d'urine (diurétiques) ou qui baissent la pression artérielle
- êtes âgé(e) de 65 ans ou plus

Baisse trop importante du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie ; fréquent)

Votre médecin vous indiquera comment traiter l'hypoglycémie et comment réagir si vous présentez l'un des signes ou symptômes ci-dessous. Votre médecin pourra réduire la dose d'insuline ou de l'autre médicament que vous prenez pour traiter le diabète.

Les signes et symptômes d'hypoglycémie peuvent inclure :

- maux de tête
- somnolence
- irritabilité
- sensation de faim
- étourdissements
- confusion
- sueurs
- sensation de nervosité
- faiblesse
- rythme cardiaque rapide

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus, contactez votre médecin dès que possible.

Autres effets indésirables possibles lors de la prise de Steglatro :

Très fréquent

- mycose vaginale (candidose)

Fréquent

- mycose du pénis
- modifications des mictions, y compris besoin urgent d'uriner plus fréquemment, urines plus abondantes, besoin d'uriner la nuit
- soif
- démangeaisons vaginales
- modifications des résultats de tests sanguins mesurant le taux d'urée dans votre sang
- modifications des résultats de tests sanguins mesurant le taux de cholestérol total et de "mauvais" cholestérol (appelé cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) - un type de graisse présent dans votre sang)
- modifications des résultats de tests sanguins mesurant la quantité de globules rouges dans votre sang (appelée hémoglobine)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- modifications des résultats de tests sanguins en lien avec la fonction rénale (tel que « créatinine »)

Fréquence indéterminée

- éruption cutanée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Steglatro

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé ou si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Steglatro

- La substance active est l'ertugliflozine.
 - Chaque comprimé pelliculé de Steglatro 5 mg contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 5 mg d'ertugliflozine.
 - Chaque comprimé pelliculé de Steglatro 15 mg contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 15 mg d'ertugliflozine.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), lactose monohydraté (voir rubrique 2), carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium (E470b).

- Pelliculage : hypromellose 2910/6 (E464), lactose monohydraté (voir rubrique 2), macrogol 3350 (E1521), triacétine (E1518), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Steglatro et contenu de l'emballage extérieur

- Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés (comprimé) se présente sous la forme de comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.
- Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés (comprimé) se présente sous la forme de comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 9,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.

Steglatro est conditionné sous plaquettes en Alu/PVC/PA/Alu. Boîtes de 14, 28, 30, 84, 90 et 98 comprimés pelliculés sous plaquettes non prédécoupées et boîtes de 30 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
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
dpoc_austria@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
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.