

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés pelliculés  
Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 5 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique) et 100 mg de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté).

### Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique) et 100 mg de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés beiges, en forme d'amande, mesurant 12,0 x 7,4 mm, portant la mention « 554 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.

### Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés marron, en forme d'amande, mesurant 12,0 x 7,4 mm, portant la mention « 555 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Steglujan est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique :

- lorsque la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et l'un des composants de Steglujan ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.
- chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de sitagliptine sous forme de comprimés séparés.

(Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, 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/100 mg de sitagliptine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose initiale, la dose peut être augmentée à 15 mg d'ertugliflozine/100 mg de sitagliptine une fois par jour, si le contrôle glycémique est insuffisant.

Pour les patients traités par l'ertugliflozine et passant à Steglujan, la dose d'ertugliflozine peut être maintenue.

Lorsque Steglujan est utilisé 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 Steglujan (voir rubrique 4.4).

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 Steglujan le même jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débiter le traitement par Steglujan 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) < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CICr < 60 mL/min (voir rubrique 4.4).

Le traitement par Steglujan doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou si la CICr reste de façon persistante < 45 mL/min.

L'association à dose fixe d'ertugliflozine et de sitagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse. Il n'est pas attendu que l'ertugliflozine soit efficace chez ces patients.

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Aucune adaptation de la dose de Steglujan n'est recommandée en fonction de l'âge. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale. Des anomalies de la fonction rénale pouvant survenir après l'initiation de l'ertugliflozine, et la sitagliptine étant éliminée en grande partie par le rein, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment chez les patients âgés. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglujan est limitée chez les patients âgés de ≥ 75 ans.

#### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Steglujan 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 aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Générales

Steglujan ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1.

##### Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Steglujan ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Steglujan ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

##### 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 Steglujan (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 Steglujan, 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 Steglujan. Une interruption temporaire du traitement par Steglujan 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), y compris des cas survenus au cours des essais cliniques avec 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 Steglujan 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. Dans les deux cas, le traitement par Steglujan peut être repris après la stabilisation de l'état du patient.

Avant d'initier Steglujan, 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 tolérance et l'efficacité de Steglujan 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 clinique en cours associant l'ertugliflozine au traitement existant de patients diabétiques de type 2 présentant des antécédents confirmés de maladie cardiovasculaire, une augmentation d'environ 1,2 à 1,6 fois de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a été observée chez des patients traités par ertugliflozine. Une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a également été observée dans des études cliniques à long terme avec un autre inhibiteur du SGLT2. Aucun mécanisme sous-jacent n'ayant été établi, les facteurs de risque d'amputation, mis à part les facteurs de risque généraux, sont inconnus.

Avant d'initier le traitement par ertugliflozine/sitagliptine, il convient de considérer parmi les antécédents du patient, les facteurs pouvant augmenter le risque d'amputation. Par mesure de précaution, une surveillance étroite des patients présentant un risque plus élevé d'amputation doit être menée et les patients doivent être conseillés sur l'importance des soins préventifs courants du pied et du maintien d'une hydratation suffisante. L'arrêt du traitement par ertugliflozine/sitagliptine peut également être envisagé chez les patients présentant des événements pouvant précéder l'amputation, tels qu'un ulcère cutané des membres inférieurs, une infection, une ostéomyélite ou une gangrène.

#### Altération de la fonction rénale

L'efficacité de l'ertugliflozine dépend de la fonction rénale : l'efficacité 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).

Steglujan ne doit pas être initié chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min. Steglujan doit être arrêté si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou si la ClCr reste de façon persistante < 45 mL/min car son efficacité est réduite.

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- avant l'initiation de Steglujan, puis régulièrement au cours du traitement (voir rubrique 4.2) ;
- plus fréquemment chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 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). Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. 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 Steglujan (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. L'incidence des infections urinaires n'était pas significativement différente entre les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg (4,0% et 4,1%) et le groupe placebo (3,9%). La plupart des événements étaient légers ou modérés et aucun cas grave n'a été signalé. L'interruption temporaire d'ertugliflozine doit être envisagée lors d'un traitement pour pyélonéphrite ou urosepsis.

#### Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8). Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Steglujan doit être arrêté. Les autres causes éventuelles doivent être évaluées, et un autre traitement pour le diabète doit être initié.

#### Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine, depuis leur commercialisation. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Steglujan doit être arrêté.

#### Patients âgés

Les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de déplétion volémique. 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. Il est attendu que Steglujan soit moins efficace chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA (New York Heart Association) I-II et Steglujan n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez les patients de classe NYHA III-IV.

#### 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 Steglujan. 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.

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

Aucune étude d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'a été réalisée avec Steglujan ; cependant, des études de ce type ont été menées avec chacune des substances actives de Steglujan, à savoir l'ertugliflozine et la sitagliptine.

## Ertugliflozine

### 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 Steglujan (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'UGT et du CYP) à doses multiples diminue l'ASC et la  $C_{max}$  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 de l'OATP par l'ertugliflozine. Ces augmentations ne sont pas considérées cliniquement significatives.

## Sitagliptine

### Interactions pharmacocinétiques

#### Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée, la transformation métabolique est une voie mineure. Des études *in vitro* indiquent que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine en cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance

rénale sévère ou terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Les études d'interaction menées chez des patients diabétiques de type 2 ou des volontaires sains suggèrent que la metformine et la ciclosporine n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la sitagliptine.

#### Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

Dans les études d'interaction médicamenteuse, la sitagliptine n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la metformine, de la rosiglitazone, du glyburide, de la simvastatine, de la warfarine et des contraceptifs oraux.

*Digoxine* : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11% en moyenne et la  $C_{max}$  plasmatique de 18% en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Steglujan chez les femmes enceintes. 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, Steglujan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

### Allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant la présence de Steglujan ou de ses composants individuels dans le lait maternel et ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la lactation. Aucune étude chez l'animal allaitant n'a été menée avec les composants de Steglujan en association. L'ertugliflozine et la sitagliptine sont présentes dans le lait des rates allaitantes. L'ertugliflozine a provoqué des effets sur la progéniture des rates ayant allaité.

Des effets à médiation pharmacologique ont été observés chez de jeunes rats traités par l'ertugliflozine (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, une période où une exposition par le biais de l'allaitement est possible, un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peut être exclu. Steglujan ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

### Fertilité

L'effet de Steglujan sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. Aucun effet de l'ertugliflozine ou de la sitagliptine 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**

Steglujan n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation conjointe de Steglujan 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

#### Ertugliflozine et sitagliptine

La tolérance de l'administration concomitante d'ertugliflozine et de sitagliptine a été évaluée chez 990 patients diabétiques de type 2 traités pendant 26 semaines dans le cadre de trois études : une étude factorielle de l'association d'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg et de sitagliptine 100 mg une fois par jour par rapport aux composants individuels de l'association ; une étude contrôlée *versus* placebo de l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg en ajout à la sitagliptine 100 mg et la metformine une fois par jour ; et une étude contrôlée *versus* placebo du traitement initial par l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg une fois par jour en association à la sitagliptine 100 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1). L'incidence et le type d'effets indésirables observés dans ces trois études étaient similaires à ceux observés avec l'ertugliflozine et sont décrits ci-après dans le Tableau 1. Il n'y a pas eu d'évènement indésirable supplémentaire identifié dans ces trois essais incluant la sitagliptine par rapport aux trois études contrôlées *versus* placebo de l'ertugliflozine (voir ci-dessous).

#### Ertugliflozine

##### *Ensemble des essais contrôlés versus placebo*

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 mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4.

#### Sitagliptine

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7%-13,8%) et à l'insuline (9,6%) (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). 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**

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	Mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme <sup>*,†,1</sup>
Fréquent	Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme <sup>*,†,1</sup>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Rare	Thrombopénie <sup>2</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Fréquence	
	anaphylactiques <sup>*,a,2</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Hypoglycémie <sup>*,†,1,2</sup>
Rare	Acidocétose diabétique <sup>*,†,1</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Céphalées <sup>2</sup>
Peu fréquent	Etourdissements <sup>2</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle <sup>a,2</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Constipation <sup>2</sup>
Fréquence indéterminée	Vomissements <sup>a,2</sup>
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë <sup>a,*,b,2</sup>
Fréquence indéterminée	Pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale <sup>*,a,2</sup>
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Peu fréquent	Prurit <sup>a,2</sup>
Fréquence indéterminée	Angio-œdème <sup>a,*,2</sup>
Fréquence indéterminée	Eruption cutanée <sup>a,*,2</sup>
Fréquence indéterminée	Urticaire <sup>a,*,2</sup>
Fréquence indéterminée	Vascularite cutanée <sup>a,*,2</sup>
Fréquence indéterminée	Lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>a,*,2</sup>
Fréquence indéterminée	Pemphigoïde bulleuse <sup>a,*,2</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquence indéterminée	Arthralgie <sup>a,2</sup>
Fréquence indéterminée	Myalgies <sup>a,2</sup>
Fréquence indéterminée	Douleur dorsale <sup>a,2</sup>
Fréquence indéterminée	Arthropathie <sup>a,2</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Déplétion volémique <sup>*,†,1</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent	Augmentation des mictions <sup>†,1</sup>
Peu fréquent	Dysurie <sup>1</sup> , créatininémie augmentée/débit de filtration glomérulaire diminué <sup>†,1</sup>
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale <sup>a,2</sup>
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë <sup>a,2</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent	Prurit vulvovaginal <sup>1</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Soif <sup>§,1</sup>
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Lipides sériques modifiés <sup>¶,1</sup> , hémoglobine augmentée <sup>*,†,1</sup> , urée sanguine augmentée <sup>¶,1</sup>

<sup>1</sup> Effets indésirables avec l'ertugliflozine.

<sup>2</sup> Effets indésirables avec la sitagliptine.

\* 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 : 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 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 > LSN (limite supérieure à la normale) 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%).
- <sup>a</sup> Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.
- <sup>b</sup> Voir *Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

## Description de certains effets indésirables

### Déplétion volémique (ertugliflozine)

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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, elle était respectivement de 6,4%, 3,7% et 0%.

### Hypoglycémie (ertugliflozine)

Dans le groupe des études contrôlées *versus* placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg (5,0% 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).

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 (ertugliflozine)

Dans le cadre du programme clinique de l'ertugliflozine, une acidocétose a été identifiée chez 3 des 3 409 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 (ertugliflozine)

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.

Des effets indésirables liés au système rénal (par ex. lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale fonctionnelle aiguë) peuvent survenir chez les patients traités par l'ertugliflozine, en particulier ceux avec insuffisance rénale modérée, chez qui l'incidence d'événements indésirables liés au système rénal était respectivement de 2,5%, 1,3% et 0,6% sous ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo.

#### *Mycoses génitales (ertugliflozine)*

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 3,0% 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).

#### Sitagliptine

En plus des effets indésirables décrits dans le tableau ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5%, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5%, mais avec une incidence > 0,5% avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent l'hypoglycémie (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), la grippe (fréquent, en cas de co-administration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et des vomissements (fréquent, en cas de co-administration avec metformine), la flatulence (fréquent, en cas de co-administration avec metformine ou pioglitazone), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine), des somnolences et des diarrhées (peu fréquent, en cas de co-administration avec metformine), et la bouche sèche (peu fréquent, en cas de co-administration avec l'insuline (avec ou sans metformine)).

#### *TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)*

L'étude de sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine (TECOS) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du DFGe était  $\geq 30$  et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA<sub>1c</sub> et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7% chez les patients

traités par sitagliptine et de 2,5% chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0% chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7% chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3% chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2% chez les patients recevant le placebo.

#### 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**

En cas de surdosage de Steglujan, les mesures habituelles seront mises en œuvre (par exemple élimination du produit non absorbé du tube digestif, instauration d'une surveillance clinique dont réalisation d'un électrocardiogramme, et mise en route d'un traitement symptomatique) en fonction de l'état clinique du patient.

#### Ertugliflozine

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. L'élimination de l'ertugliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

#### Sitagliptine

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de Phase 1 à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables cliniques dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

La sitagliptine est modérément dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5% de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations de médicaments hypoglycémiant par voie orale, code ATC : A10BD24

#### Mécanisme d'action

Steglujan associe deux médicaments anti-hyperglycémiant ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : l'ertugliflozine, un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4).

#### Ertugliflozine

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.

### Sitagliptine

La sitagliptine appartient à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action glucose-dépendant de la sitagliptine se distingue de celui des sulfamides hypoglycémisants, qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets sains. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

### Effets pharmacodynamiques

#### Ertugliflozine

##### *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

### *Ertugliflozine en association avec la sitagliptine*

L'efficacité et la tolérance de l'ertugliflozine en association avec la sitagliptine ont été étudiées dans 3 études cliniques de Phase 3 multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif, menées chez 1 985 patients diabétiques de type 2. Dans ces 3 études, la distribution raciale des patients était la suivante : 72,9% à 90,4% de Blancs, 0,0% à 20,3% d'Asiatiques, 1,9% à 4,5% de Noirs et 4,8% à 5,4% d'autres races. Les patients hispaniques ou latino-américains représentaient 15,6% à 36,1% de la population. L'âge moyen des patients dans ces 3 études allait de 55,1 à 59,1 ans (intervalle allant de 21 ans à 85 ans). Dans les 3 études, 16,2% à 29,9% des patients étaient âgés de  $\geq 65$  ans et 2,3% à 2,8% avaient  $\geq 75$  ans.

### *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. 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 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 2).

**Tableau 2 : Résultats à la semaine 26 d'une étude factorielle de l'ertugliflozine et la sitagliptine en ajout à la metformine par rapport à chacun des composants seul\***

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

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

<sup>†</sup> Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement, du temps, du DFGe initial et de l'interaction temps / traitement.

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

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  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 de l'ertugliflozine. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'ertugliflozine 5 mg ou 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 3).

**Tableau 3 : 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
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valeur initiale (moyenne)	8,1	8,0	8,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC <sup>†</sup> , IC à 95%)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9 ; -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9 ; -0,6)	
<b>Patients [N (%)] ayant un taux d'HbA1c &lt; 7%</b>	50 (32,1) <sup>‡</sup>	61 (39,9) <sup>‡</sup>	26 (17,0)
<b>Poids corporel (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valeur initiale (moyenne)	87,6	86,6	86,5
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC <sup>†</sup> , IC à 95%)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6 ; -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-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.

<sup>†</sup> Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement, du temps et du traitement anti-hyperglycémiant antérieur.

<sup>‡</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo.

#### Association de l'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 de l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg en association avec la sitagliptine (100 mg) ou un placebo une fois par jour (voir Tableau 4).

**Tableau 4 : 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
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Valeur initiale (moyenne)	8,9	9,0	9,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC <sup>†</sup> , IC à 95%)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5 ; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6 ; -0,9)	
<b>Patients [n (%)] ayant un taux d'HbA1c &lt; 7%</b>	35 <sup>§</sup> (35,7)	30 <sup>§</sup> (31,3)	8 (8,3)
<b>Poids corporel (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Valeur initiale (moyenne)	90,8	91,3	95,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des MC <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC <sup>†</sup> , IC à 95%)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0 ; -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-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.

<sup>†</sup> Moyennes des moindres carrés ajustées sur la base d'un modèle longitudinal incluant des variables traitement, temps, et interaction entre le temps et le traitement.

<sup>‡</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  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).

### *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 et 0,65 mmol/L par rapport à l'ertugliflozine seule et de 1,02 et 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 $\geq 10\%$*

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 11,0%, dans le sous-groupe de patients ayant un taux d'HbA1C initial  $\geq 10\%$ , 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*

L'ertugliflozine 5 et 15 mg utilisée en monothérapie 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.

L'association d'ertugliflozine 5 ou 15 mg avec la sitagliptine a permis des réductions de la glycémie postprandiale à 2 heures corrigées en fonction du placebo statistiquement significatives de 3,46 et 3,87 mmol/L.

### *Pression artérielle*

Après 26 semaines de traitement, l'association d'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg à la sitagliptine 100 mg a entraîné une réduction statistiquement significative de la pression artérielle systolique (PAS) par rapport à la sitagliptine seule (-2,8 mmHg et -3,0 mmHg pour ertugliflozine 5 mg plus sitagliptine 100 mg et ertugliflozine 15 mg plus sitagliptine 100 mg, respectivement) ou par rapport au placebo (-4,4 mmHg et -6,4 mmHg pour ertugliflozine 5 mg plus sitagliptine 100 mg et ertugliflozine 15 mg plus sitagliptine 100 mg, respectivement). De plus, en ajout à un traitement de fond par metformine et sitagliptine, l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg a entraîné une réduction statistiquement significative de la PAS de 2,9 mmHg et 3,9 mmHg respectivement une fois les valeurs du placebo soustraites.

### *Analyse de sous-groupes*

Chez les patients diabétiques de type 2 traités par ertugliflozine en association à la sitagliptine, l'amélioration de l'HbA1c a été similaire dans des sous-groupes définis par l'âge, le sexe, la race, la région géographique et l'ancienneté du diabète de type 2.

### *Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS*

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA1c compris entre  $\geq 6,5$  et  $8,0\%$  et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du DFGé était  $\geq 30$  et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ou 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGé  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2 004 patients âgés de  $\geq 75$  ans et 3 324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA<sub>1c</sub> entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29% (0,01), IC 95% (-0,32 ; -0,27) ; p <0,001. Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principale ; le délai de survenue de décès toutes causes ; et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (voir Tableau 5).

**Tableau 5 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire**

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Rapport de risque ( <i>hazard ratio</i> ) (IC à 95%)	Valeur <i>p</i> <sup>†</sup>
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*		
<b>Analyse dans la population en intention de traiter</b>						
<b>Nombre de patients</b>	7 332		7 339			
<b>Critère composite principal</b> (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Critère composite secondaire</b> (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Autres critères secondaires</b>						
Décès d'origine cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Décès toutes causes	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Le taux d'incidence pour 100 patients - années est calculé ainsi :  $100 \times (\text{nombre total de patients avec } \geq 1 \text{ événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi})$ .<sup>†</sup> Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le Hazard Ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs p correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.

<sup>‡</sup> L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

### 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 Steglujan 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**

### Steglujan

La bioéquivalence de Steglujan et de l'administration concomitante de doses correspondantes d'ertugliflozine et de sitagliptine sous forme de comprimés séparés a été démontrée.

Les effets d'un repas riche en graisses sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine et de la sitagliptine administrées sous forme de comprimés de Steglujan sont comparables à ceux rapportés pour chacun des deux médicaments. L'administration de Steglujan avec de la nourriture diminue la  $C_{\max}$  de l'ertugliflozine de 29% et n'a pas d'effet significatif sur son  $ASC_{inf}$ , ni sur l' $ASC_{inf}$  et la  $C_{\max}$  de la sitagliptine.

### Ertugliflozine

#### 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 ( $T_{\max}$  médian) 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 [<sup>14</sup>C]-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 excrété 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 DFGe), 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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.

### Sitagliptine

#### Absorption

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (T<sub>max</sub> médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose. L'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine est de 8,52 µM•hr et la C<sub>max</sub> de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87%. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, Steglujan peut être administré au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine augmente proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la  $C_{max}$  et de la  $C_{24h}$  n'a pas été établie (la  $C_{max}$  a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la  $C_{24h}$  a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

### Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 L. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38%).

### Biotransformation

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée ; la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79% de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [ $^{14}C$ ]-sitagliptine, environ 16% de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

### Élimination

Après administration d'une dose orale de [ $^{14}C$ ]-sitagliptine à des sujets sains, environ 100% de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13%) ou dans l'urine (87%) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La  $t_{1/2}$  apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat de l'OCT2 ou l'OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 ( $CI_{50} = 160\mu M$ ) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à  $250\mu M$ ) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine, indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

### Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Steglujan et d'autres médicaments ; cependant, de telles études ont été menées avec les substances actives individuelles.

### 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*. 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.

#### Évaluation *in vitro* de la sitagliptine

Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et de l'OCT. La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la P-gp *in vivo*.

Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la P-gp et de l'OAT3. Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire de l'OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.

#### Populations particulières

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

#### Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale.

Comparé aux sujets témoins sains, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été légèrement augmentée chez les patients ayant un DFG  $\geq 45$  à  $< 90$  mL/min. Dans la mesure où des augmentations de cette ampleur ne sont pas cliniquement pertinentes, l'ajustement de la posologie chez ces patients n'est pas nécessaire.

#### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de la sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh  $\leq 9$ ). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh  $> 9$ ). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

#### Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de Phase 1 et de Phase 2. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19% à celles observées chez les sujets plus jeunes.

#### Population pédiatrique

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

#### Autres groupes de patients

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de Phase 1 et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de Phase 1 et de Phase 2.

### 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.

#### Ertugliflozine

##### 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.

##### Carcinogenèse

Lors d'une l'étude de carcinogenèse 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 carcinogenèse 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 chez l'homme 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 humaine 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.

### Sitagliptine

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois à cette dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4:1).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)  
Hydrogénophosphate de calcium (anhydre)  
Croscarmellose sodique  
Fumarate de stéaryle sodique (E487)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pelliculage des comprimés

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Cire de carnauba (E903)

### **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**

Pas d'exigences particulières.

## **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**

Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1266/001

EU/1/18/1266/002

EU/1/18/1266/003

EU/1/18/1266/004

EU/1/18/1266/005

EU/1/18/1266/006

EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1266/007

EU/1/18/1266/008

EU/1/18/1266/009

EU/1/18/1266/010

EU/1/18/1266/011

EU/1/18/1266/012

EU/1/18/1266/014

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

Date de première autorisation : 23 mars 2018

## **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 <http://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

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

## **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 (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **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 STEGLUJAN 5 mg/100 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés pelliculés  
ertugliflozine/sitagliptine

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

Chaque comprimé contient 5 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglytamique) et 100 mg de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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/1/18/1266/001 (14 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1266/002 (28 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1266/003 (30 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1266/004 (30x1 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1266/005 (84 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1266/006 (90 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1266/013 (98 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Steglujan 5 mg/100 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 STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés  
ertugliflozine/sitagliptine

**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 STEGLUJAN 15 mg/100 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés pelliculés  
ertugliflozine/sitagliptine

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

Chaque comprimé contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglytamique) et 100 mg de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Steglujan 15 mg/100 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  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE DE STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés  
ertugliflozine/sitagliptine

**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

### Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés pelliculés Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés pelliculés ertugliflozine/sitagliptine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

#### **1. Qu'est-ce que Steglujan et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Steglujan**

Steglujan contient deux substances actives, l'ertugliflozine et la sitagliptine.

- L'ertugliflozine appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2).
- La sitagliptine appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

##### **Dans quels cas Steglujan est-il utilisé**

- Steglujan diminue le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints de diabète de type 2.
- Steglujan peut se substituer à la prise d'ertugliflozine et de sitagliptine sous la forme de comprimés séparés.
- Steglujan 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 Steglujan.

##### **Comment fonctionne Steglujan**

- 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.
- La sitagliptine aide à augmenter les taux d'insuline produits après un repas. Elle diminue également la quantité de sucre produite par le corps.

## **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. Il se peut également que votre organisme produise trop de sucre. Dans ce cas, le sucre (glucose) s'accumule dans le sang. 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 Steglujan**

### **Ne prenez jamais Steglujan :**

- si vous êtes allergique à l'ertugliflozine, à la sitagliptine 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 Steglujan si vous :

- avez des problèmes rénaux.
- avez actuellement ou avez déjà eu par le passé une mycose du vagin ou du pénis.
- avez déjà présenté une maladie cardiaque grave ou un AVC.
- avez ou avez déjà eu une maladie du pancréas (telle qu'une pancréatite).
- avez un diabète de type 1 ; Steglujan ne doit pas être utilisé pour traiter cette maladie.
- 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 la pression artérielle ou si vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans). Renseignez-vous sur la façon de prévenir une déshydratation.
- avez ou avez déjà eu des calculs biliaires, une dépendance à l'alcool ou des taux de triglycérides (une forme de graisse) très élevés dans votre sang ; ces problèmes médicaux peuvent augmenter votre risque d'avoir une pancréatite (voir rubrique 4).
- 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.
- avez eu une amputation d'un membre inférieur.

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 et une hydratation suffisante. Si vous remarquez des plaies, une décoloration ou si vous ressentez une sensibilité ou une douleur dans vos pieds, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Certaines études indiquent que la prise d'ertugliflozine a pu contribuer à une augmentation du nombre d'amputations des membres inférieurs (principalement de l'orteil).

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés chez des patients traités par la sitagliptine (voir rubrique 4).

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 Steglujan, 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 Steglujan**

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 vous prenez de la digoxine (médicament utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers et d'autres problèmes cardiaques) ; une vérification des taux de digoxine dans votre sang peut être nécessaire en cas d'association avec Steglujan.

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 Steglujan peut avoir des effets nocifs pour l'enfant à naître. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte.

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Demandez à votre médecin quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous recevez Steglujan. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter votre enfant.

### **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, des cas d'étourdissements et de somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine, pouvant altérer votre aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez des vertiges après avoir pris Steglujan.

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.

## **3. Comment prendre Steglujan**

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 recommandée de Steglujan est d'un comprimé une fois par jour.
- Le dosage de Steglujan que vous devrez utiliser dépendra de votre état et des doses d'ertugliflozine et de sitagliptine nécessaires pour contrôler votre taux de sucre dans le sang.
- 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 Steglujan.

### **Si vous avez pris plus de Steglujan que vous n'auriez dû**

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

### **Si vous oubliez de prendre Steglujan**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si vous ne vous en rendez compte qu'au moment de prendre la dose suivante, sautez la dose omise et reprenez votre schéma habituel d'administration.

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 Steglujan**

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.

### **Arrêtez de prendre Steglujan et contactez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :**

- douleur intense et persistante dans l'abdomen (au niveau de l'estomac) pouvant s'étendre jusqu'à votre dos, avec ou sans nausées et vomissements, car celle-ci pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite) ;
- réaction allergique grave (fréquence indéterminée), incluant éruption cutanée, urticaire, cloques sur la peau/desquamation de la peau et gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peut provoquer une difficulté à respirer ou à avaler. Votre médecin pourra vous prescrire un traitement pour votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves ci-dessus, arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement un médecin.

**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 Steglujan de façon temporaire ou définitive.

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 :**

**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 pour traiter le diabète que vous prenez.

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 :**

### **Très fréquent**

- mycose vaginale (candidose)
- taux faible de sucre dans le sang

### **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 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)
- constipation
- flatulence
- gonflement des mains ou des jambes
- grippe
- maux de tête
- infection des voies respiratoires supérieures
- nez encombré ou qui coule et mal de gorge
- arthrose
- douleur aux bras ou aux jambes
- nausées/vomissements

### **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 »)
- miction douloureuse
- mal au ventre
- diarrhée
- somnolence
- bouche sèche
- étourdissements
- démangeaisons

### **Rare**

- diminution du nombre de plaquettes

### **Fréquence indéterminée (fréquence qui ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)**

- problèmes rénaux (nécessitant parfois le recours à la dialyse)
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- mal au dos
- maladie pulmonaire interstitielle
- pemphigoïde bulleuse (un type de cloque sur la peau)

### **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 Steglujan

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 Steglujan

- Les substances actives sont l'ertugliflozine et la sitagliptine.
  - Chaque comprimé pelliculé de Steglujan 5 mg/100 mg contient 5 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique) et 100 mg de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté).
  - Chaque comprimé pelliculé de Steglujan 15 mg/100 mg contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique) et 100 mg de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté).
- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium (anhydre), croscarmellose sodique, fumarate de stéaryle sodique (E487), stéarate de magnésium (E470b).
  - Pelliculage du comprimé : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172), cire de carnauba (E903).

### Comment se présente Steglujan et contenu de l'emballage extérieur

- Steglujan 5 mg/100 mg, comprimés pelliculés (comprimés) se présente sous la forme de comprimés pelliculés beiges, en forme d'amande, mesurant 12,0 x 7,4 mm, portant la mention « 554 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.
- Steglujan 15 mg/100 mg, comprimés pelliculés (comprimés) se présente sous la forme de comprimés marron, en forme d'amande, mesurant 12,0 x 7,4 mm, portant la mention « 555 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.

Steglujan 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**

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

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malte**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Royaume-Uni**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'ertugliflozine/sitagliptine, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Les résultats intermédiaires d'une étude clinique en cours, associant l'ertugliflozine au traitement standard de patients diabétiques de type 2 présentant des antécédents confirmés de maladie vasculaire, suggèrent un risque d'amputation du membre inférieur d'environ 1,2 à 1,6 fois supérieur chez les patients traités par ertugliflozine. Les larges données compilées de sécurité permettent également de soutenir un risque accru d'amputations avec l'ertugliflozine. Les informations actuelles du RCP « une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a également été observée dans des études cliniques à long terme avec un autre inhibiteur du SGLT2 » ne sont pas adéquates. Il n'est donc pas accepté d'attendre que les résultats finaux de l'étude MK-8835-004 / B1521021 soient soumis en 2020. La section 4.4 mentionnant les amputations des membres inférieurs doit donc être révisée et la notice doit être mise à jour conformément au RCP.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'ertugliflozine/sitagliptine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de l'ertugliflozine/sitagliptine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.