

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé beige, ovale, mesurant 18 x 10 mm, portant la mention « 2,5/850 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose, ovale, mesurant 19,1 x 10,6 mm, portant la mention « 2,5/1 000 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé marron foncé, ovale, mesurant 18 x 10 mm, portant la mention « 7,5/850 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rouge, ovale, mesurant 19,1 x 10,6 mm, portant la mention « 7,5/1 000 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments
- chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (débit de filtration glomérulaire [DFG] $\geq$ 90 mL/min)

La posologie recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. La posologie doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sur la base de la dose journalière recommandée de 5 mg ou 15 mg d'ertugliflozine, sans dépasser la dose journalière maximale recommandée de metformine.

Chez les patients présentant une déplétion volémique, il est recommandé de corriger ce paramètre avant d'instaurer le traitement par Segluromet (voir rubrique 4.4).

Pour les patients insuffisamment contrôlés par la metformine (soit seule soit en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète)

La dose initiale recommandée de Segluromet doit apporter 2,5 mg d'ertugliflozine deux fois par jour (dose journalière de 5 mg) et une dose de metformine similaire à celle précédemment reçue. Chez les patients tolérant une dose journalière totale de 5 mg d'ertugliflozine, celle-ci peut être augmentée à 15 mg d'ertugliflozine par jour au total si le contrôle glycémique est insuffisant.

Pour les patients précédemment traités par des comprimés séparés d'ertugliflozine et de metformine

Les patients passant de comprimés séparés d'ertugliflozine (dose journalière totale de 5 mg ou 15 mg) et de metformine à Segluromet doivent recevoir les mêmes doses journalières d'ertugliflozine et de metformine que celles précédemment reçues ou la dose de metformine appropriée la plus proche d'un point de vue thérapeutique.

Lorsque Segluromet 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).

Oubli de dose

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser encore et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois (voir rubrique 4.4).

L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un DFG < 45 mL/min (voir rubrique 4.4).

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

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez des patients ayant un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Segluromet n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

<u>DFG en mL/min</u>	<u>Metformine</u>	<u>Ertugliflozine</u>
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose journalière maximale est de 15 mg. Initier avec 5 mg. Augmenter à 15 mg si nécessaire pour le contrôle glycémique.
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière maximale est de 15 mg. Initier avec 5 mg. Augmenter à 15 mg si nécessaire pour le contrôle glycémique.
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	L'initiation est déconseillée.
< 30	Le metformine est contre-indiquée.	Administration déconseillée.

Insuffisance hépatique

Segluromet est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Sujets âgés

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 metformine étant éliminée en grande partie par le rein, Segluromet doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée régulièrement pour aider à prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Segluromet doit être pris par voie orale deux fois par jour au cours des repas afin de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. 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 ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min), insuffisance rénale terminale (IRT), ou dialyse (voir rubrique 4.4) ;
- affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que :
 - déshydratation,
 - infection sévère,
 - choc ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc ;
- insuffisance hépatique ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive

d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée :

Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie.

En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Segluromet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Insuffisance rénale

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

Segluromet ne doit pas être initié chez les patients présentant un DFG < 45 mL/min. Segluromet doit être arrêté si le DFG reste de façon persistante < 45 mL/min.

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). Un suivi plus fréquent de la fonction rénale est recommandé chez les patients ayant un DFG < 60 mL/min. La metformine est contre-indiquée chez les patients ayant un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans les situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Intervention chirurgicale

Segluromet doit être interrompu au moment de l'intervention chirurgicale en cas d'anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

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 Segluromet (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (DFGe

< 60 mL/min/1,73 m² ou une clairance de la créatinine (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 Segluromet, 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 DFG_e. Les augmentations de la créatinine sérique et les diminutions du DFG_e ont été plus importantes chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.8).

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

Acidocétose diabétique

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

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

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

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

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

Amputations des membres inférieurs

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

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 des hypoglycémies (voir rubrique 4.8). Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour minimiser le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec Segluromet (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Mycoses génitales

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

Infections des voies urinaires

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

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

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

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

Patients âgés

Les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de déplétion volémique et d'insuffisance rénale. Les patients de 65 ans et plus, traités par l'ertugliflozine, avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à une déplétion volémique que les patients plus jeunes. Le risque d'acidose lactique associée à la metformine augmente avec l'âge car les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque que les patients plus jeunes. Dans une étude sur les effets cardiovasculaires à long terme VERTIS CV, la sécurité et l'efficacité étaient similaires pour les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux patients de moins de 65 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8). La fonction rénale des patients âgés doit être évaluée plus fréquemment.

Insuffisance cardiaque

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

Analyses d'urine

En raison du mécanisme d'action de l'ertugliflozine, les tests de détection du glucose dans les urines seront positifs chez les patients prenant Segluromet. 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.

Carence en vitamine B12

La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque d'avoir de faibles taux de vitamine B12 s'accroît avec l'augmentation de la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour entraîner une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (telle qu'une anémie ou une neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière de la vitamine B12 peut être nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque de carence en vitamine B12. Le traitement par la metformine devra être poursuivi tant qu'il est toléré et non contre-indiqué, et un traitement correctif approprié pour traiter la carence en vitamine B12 devra être mis en place conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Sodium

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

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

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

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 Segluromet (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

Metformine

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Produits de contraste iodés

Segluromet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Transporteurs de cations organiques (OCT)

La metformine est un substrat des deux transporteurs OCT1 et OCT2.

Co-administration de la metformine avec

- Les inhibiteurs de l'OCT1 (tels que le vérapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine.
- Les inducteurs de l'OCT1 (tels que la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- Les inhibiteurs de l'OCT2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprim, le vandétanib et l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine.
- Les inhibiteurs de l'OCT1 et de l'OCT2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de la metformine peut augmenter. Si nécessaire, un ajustement posologique de la metformine peut être envisagé car les inhibiteurs/inducteurs d'OCT peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

Les glucocorticoïdes (administrés par voies systémique et topique), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Segluromet chez les femmes enceintes.

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez les femmes enceintes n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études réalisées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

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, Segluromet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant la présence d'ertugliflozine dans le lait maternel et ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la lactation. La metformine est présente dans le lait maternel

humain. L'ertugliflozine et la metformine 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, un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peut être exclu en cas d'exposition par le biais de l'allaitement. Segluromet ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

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

Segluromet n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation conjointe de Segluromet 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 metformine

La tolérance de l'administration concomitante d'ertugliflozine et de metformine a été évaluée chez 1 083 patients diabétiques de type 2 traités pendant 26 semaines dans un ensemble de deux essais contrôlés *versus* placebo : ajout de l'ertugliflozine à la metformine et ajout de l'ertugliflozine à la sitagliptine et à la metformine (voir rubrique 5.1). L'incidence de survenue et les types d'effets indésirables observés dans ces deux essais étaient similaires à ceux observés avec les monothérapies individuelles par l'ertugliflozine et la metformine comme décrit dans le Tableau 1 ci-dessous.

Ertugliflozine

La sécurité et la tolérance de l'ertugliflozine ont été évaluées dans 7 études contrôlées contre placebo ou comparateur actif chez un total de 3 409 patients atteints de diabète de type 2 traités par ertugliflozine 5 mg ou 15 mg. De plus, la sécurité et la tolérance de l'ertugliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie ont été évaluées dans VERTIS CV (voir rubrique 5.1) chez un total de 5 493 patients traités par ertugliflozine 5 mg ou 15 mg et une durée moyenne d'exposition de 2,9 ans.

Ensemble des essais contrôlés versus placebo

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

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

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

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

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

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies urinaires ^{†,1} Mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme ^{*,†,1}
Fréquent	Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme ^{*,†,1}
Fréquence indéterminée	Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{*,b}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie ^{*,†,1} , Diminution/carence en vitamine B ₁₂ ^{*,2}
Rare	Acidocétose diabétique ^{*,†,1}
Très rare	Acidose lactique ^{*,2}
Affections du système nerveux	
Fréquent	Perturbation du goût ²
Affections vasculaires	
Fréquent	Déplétion volémique ^{*,†,1}
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Symptômes gastro-intestinaux ^{§,2}
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite ² , Tests hépatiques anormaux ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Érythème ² , prurit ² , urticaire ²
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée ^{b,1}
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Augmentation des mictions ^{‡,1}
Peu fréquent	Dysurie ¹ , créatinine sanguine augmentée/débit de filtration glomérulaire diminué ^{†,1}
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Prurit vulvovaginal ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Soif ^{¶,1}
Investigations	
Fréquent	Lipides sériques modifiés ^{b,1} , hémoglobine augmentée ^{b,1} , urée sanguine augmentée ^{a,1}

¹ Effets indésirables avec l'ertugliflozine.

² Effets indésirables avec la metformine.

* Voir rubrique 4.4.

† Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations.

§ Des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus fréquemment au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.

¶ Incluant : pollakiurie, impériosité mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie.

Incluant : soif et polydipsie.

^b Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg *versus* placebo étaient respectivement : cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) 5,8% et 8,4% *versus* 3,2% ; cholestérol total 2,8% et 5,7% *versus* 1,1% ; toutefois, elles étaient de 6,2% et 7,6% *versus* 1,9% pour le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C). Pour les triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg *versus* placebo étaient respectivement de -3,9% et -1,7% *versus* 4,5%.

^a 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%).

^a La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine $\geq 50\%$ et une valeur $>$ LSN (limite supérieure de 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%).

^b Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Ertugliflozine

Déplétion volémique

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

Hypoglycémie

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

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

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées étaient de 36%, 27% et 36% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Acidocétose diabétique

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

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

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

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

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

Mycoses génitales

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

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

Infections des voies urinaires

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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.

Metformine

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine se sont produits, y compris l'ingestion de quantités supérieures à 50 g. Une hypoglycémie a été rapportée dans environ 10% des cas, mais le lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a pas été établie. Une acidose lactique a été rapportée dans environ 32% des cas de surdosage de metformine (voir rubrique 4.4). L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. La metformine est dialysable avec une clairance allant jusqu'à 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, une hémodialyse peut être utile pour éliminer la metformine accumulée chez les patients pour lesquels un surdosage de metformine est suspecté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations de médicaments hypoglycémisants par voie orale, code ATC : A10BD23.

Mécanisme d'action

Segluromet associe deux médicaments anti-hyperglycémisants 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 chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

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.

Metformine

La metformine est un agent anti-hyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les patients diabétiques de type 2, réduisant à la fois la glycémie basale et postprandiale. Ses mécanismes d'action pharmacologiques diffèrent de ceux des autres classes d'agents anti-hyperglycémiques oraux. La metformine réduit la synthèse hépatique de glucose, réduit l'absorption intestinale du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant la captation périphérique du glucose et son utilisation. Contrairement aux sulfamides hypoglycémisants, la metformine n'induit pas d'hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 ou chez les sujets sains, sauf en cas de circonstances particulières (voir rubrique 4.5), et n'entraîne pas d'hyperinsulinémie. Lors du

traitement par la metformine, la sécrétion d'insuline reste inchangée tandis que les taux d'insuline à jeun et la réponse de l'insuline plasmatique tout au long de la journée peuvent même diminuer.

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

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

Contrôle glycémique

L'efficacité glycémique et la tolérance de l'ertugliflozine en association avec la metformine ont été étudiées dans 4 études cliniques de phase 3 multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif, menées chez 3 643 patients diabétiques de type 2. Dans ces quatre études, la distribution raciale des patients était la suivante : 66,2% à 80,3% de Blancs, 10,6% à 20,3% d'Asiatiques, 1,9% à 10,3% de Noirs et 4,5% à 7,4% d'autres races. Les patients hispaniques ou latino-américains représentaient 15,6% à 34,5% de la population. L'âge moyen des patients dans ces quatre études allait de 55,1 à 59,1 ans (intervalle allant de 21 ans à 86 ans) ; 15,6% à 29,9% des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 0,6% à 3,8% avaient ≥ 75 ans.

Ertugliflozine en ajout à la metformine

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

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

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

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

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

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

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

Étude 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 15 mg avec sitagliptine 100 mg par rapport aux composants individuels de l'association. Des patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine en monothérapie ($\geq 1\,500$ mg/jour) ont été randomisés dans un des cinq groupes de traitement actif : ertugliflozine 5 mg ou 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 3).

Tableau 3 : Résultats à la semaine 26 d'une étude factorielle de l'ertugliflozine et de la sitagliptine en ajout à la metformine par rapport à chacun des composants utilisé seul*

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

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

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

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

Ertugliflozine en ajout à la metformine et à la sitagliptine

Au total, 463 patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et la sitagliptine 100 mg une fois par jour ont participé à un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance 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 4).

Tableau 4 : Résultats à la semaine 26 d'une étude en ajout de l'ertugliflozine à l'association de la metformine et de la sitagliptine*

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 5 : Résultats à la semaine 52 d'une étude contrôlée *versus* produit actif comparant l'ertugliflozine au glimépiride dans le cadre d'un traitement associé chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine*

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

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

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

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

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

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

Au total, 1 065 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose établie avec un contrôle glycémique inadéquat (hémoglobine A1c [HbA1c] entre 7% et 10,5%) par un traitement de fond par insuline ≥ 20 unités/jour (59% des patients recevaient également de la metformine $\geq 1\,500$ mg/jour) ont participé à une sous-étude glycémique de VERTIS CV randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo de 18 semaines. Ces patients ont été randomisés pour recevoir l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg ou un placebo une fois par jour (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats à la semaine 18 d'une étude sur l'ajout de l'ertugliflozine à l'insuline (avec ou sans metformine) chez des patients atteints de diabète de type 2*

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

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

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

‡ $p < 0,001$ par rapport au placebo.

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

Ertugliflozine en ajout à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes

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

Tableau 7 : Résultats à la semaine 18 d'une étude sur l'ajout de l'ertugliflozine à l'association de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant chez des patients atteints de diabète de type 2*

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

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

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

‡ $p < 0,001$ par rapport au placebo.

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

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 en complément du traitement de fond en cours par la metformine a permis des réductions significativement plus importantes de la glycémie à jeun par rapport à la sitagliptine ou à l'ertugliflozine seule. L'association d'ertugliflozine 5 mg 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 ou de 1,02 et 1,28 mmol/L par rapport à la sitagliptine seule, respectivement.

Efficacité chez les patients ayant un taux initial de HbA1c $\geq 9\%$

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

Dans l'étude menée chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate par la metformine et ayant des taux d'HbA1c initiaux allant de 7,5 à 11%, dans le sous-groupe de patients ayant un taux d'HbA1C initial $\geq 10\%$, 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.

Pression artérielle

En ajout à la metformine, l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg ont entraîné une diminution corrigée en fonction du placebo statistiquement significative de la pression artérielle systolique (PAS) respectivement de 3,7 mmHg et 4,5 mmHg. En ajout à la metformine et à la sitagliptine, l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg ont entraîné une diminution corrigée en fonction du placebo statistiquement significative de la PAS respectivement de 2,9 mmHg et 3,9 mmHg.

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

Analyse de sous-groupes

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

Effets cardiovasculaires

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

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

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

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

L'ertugliflozine a démontré une non-infériorité comparée au placebo pour les MACE (voir Tableau 8). Les résultats pour les doses individuelles de 5 mg et 15 mg étaient cohérents avec les résultats pour les groupes de doses combinées.

Chez les patients traités par ertugliflozine, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était plus faible que chez les patients traités par placebo (voir Tableau 8 et Figure 1).

Tableau 8 : Analyses des MACE et de ses composants et hospitalisation pour insuffisance cardiaque de l'étude VERTIS CV*

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

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

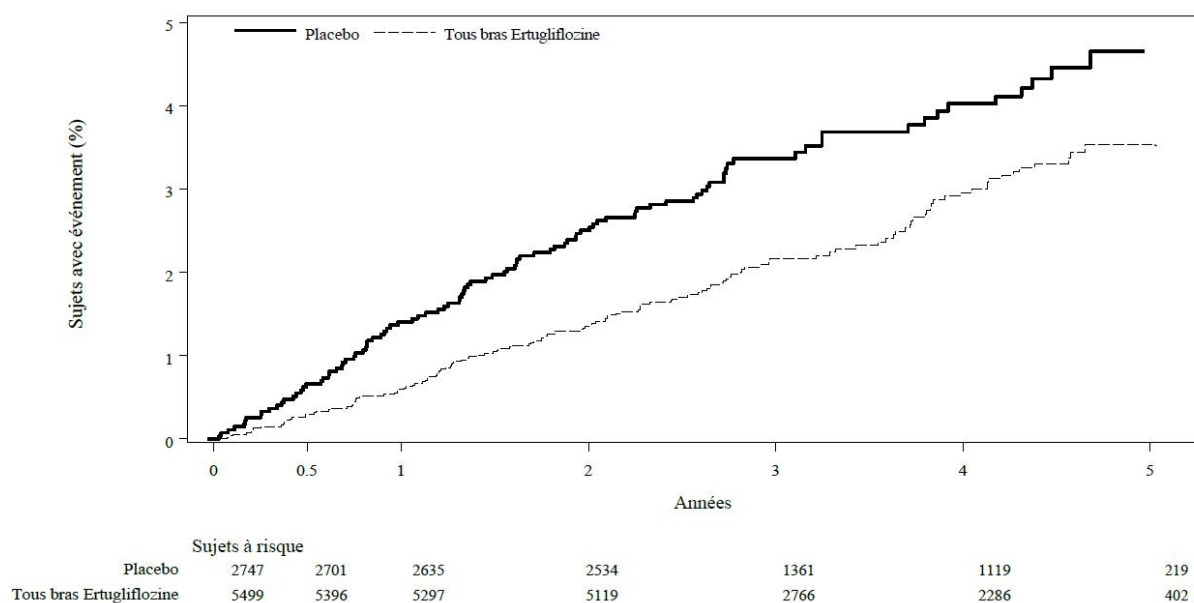
* Ensemble d'analyse en intention de traiter.

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

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

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

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



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le diabète de type 2 réalisées avec Segluromet 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

Segluromet

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

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

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

Les effets d'un repas riche en graisses sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine et de la metformine administrées sous forme de comprimés de Segluromet sont comparables à ceux rapportés pour chacun des deux médicaments. La prise d'aliments n'a pas eu d'effet significatif sur l'ASCinf de l'ertugliflozine ou de la metformine, mais a réduit la $C_{\max}$ moyenne de l'ertugliflozine d'environ 41% et celle de la metformine d'environ 29% par rapport à des conditions de jeûne.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans une étude de pharmacologie clinique de phase 1 chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (selon le 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 $C_{\max}$ de l'ertugliflozine entre les groupes correspondant aux différents degrés d'altération de la fonction rénale. L'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures diminue en fonction de la sévérité de l'altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). La liaison

aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine n'est pas affectée par la présence d'une altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

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

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

Interactions médicamenteuses

Évaluation in vitro de l'ertugliflozine

Dans les études *in vitro*, l'ertugliflozine et ses métabolites glucuronides n'ont pas inhibé ou inactivé les CYP1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ou 3A4, et n'ont pas eu d'effet inducteur sur les CYP1A2, 2B6 ou 3A4. L'ertugliflozine et ses métabolites glucuronides n'ont pas inhibé l'activité des UGT1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro*. L'ertugliflozine était un faible inhibiteur des UGT1A1 et 1A4 *in vitro* à des concentrations plus élevées qui ne sont pas cliniquement pertinentes. Les métabolites glucuronides d'ertugliflozine 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.

Metformine

Absorption

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de chlorhydrate de metformine administré à jeun est d'environ 50% à 60%. Des études utilisant des doses orales uniques de chlorhydrate de metformine en comprimé allant de 500 mg à 1 500 mg et de 850 mg à 2 550 mg indiquent qu'il existe une absence de proportionnalité en fonction de la dose lors de l'administration de doses croissantes, ce qui est consécutif à une baisse de l'absorption plutôt qu'à une altération de l'élimination. Aux doses et schémas posologiques habituels en clinique pour le chlorhydrate de metformine en comprimé, les concentrations plasmatiques de metformine à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans les études cliniques contrôlées de la metformine, les concentrations plasmatiques maximales de metformine n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux doses maximales.

Les aliments réduisent l'ampleur et retardent légèrement l'absorption de la metformine, comme l'illustrent la réduction d'environ 40% de la $C_{\max}$ moyenne, la réduction d'environ 25% de l'ASC, et la prolongation de 35 minutes du délai d'obtention du $T_{\max}$ après administration d'un seul comprimé de 850 mg de metformine avec de la nourriture, par rapport au même dosage administré à jeun. La pertinence clinique de ces réductions est inconnue.

Distribution

Le volume apparent de distribution (V/F) de la metformine après administration de doses orales uniques de comprimés de 850 mg de chlorhydrate de metformine est en moyenne de 654 ± 358 L. La liaison de la metformine aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes.

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La clairance rénale est environ 3,5 fois supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après administration orale, environ 90% de la metformine absorbée sont éliminés par voie rénale au cours des 24 premières heures, la demi-vie d'élimination plasmatique étant d'environ 6,2 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une réduction de la fonction rénale, la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale diminue proportionnellement à la diminution du DFG_e (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique de la metformine n'a été menée chez des patients insuffisants hépatiques.

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

Des données limitées issues d'études pharmacocinétiques contrôlées de la metformine chez des sujets sains âgés suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est réduite, que la demi-vie est prolongée, et que la C_{max} est augmentée, par rapport à celles des sujets sains plus jeunes. Il apparaît de l'analyse de ces données que la modification de la pharmacocinétique de la metformine liée à l'âge est principalement due à une altération de la fonction rénale.

Les paramètres pharmacocinétiques de la metformine ne différaient pas significativement entre les sujets sains et les patients diabétiques de type 2 lors des analyses selon le sexe. De même, lors des études cliniques contrôlées chez des patients diabétiques de type 2, l'effet anti-hyperglycémiant de la metformine était comparable chez les hommes et les femmes.

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques de la metformine selon la race n'a été réalisée. Dans des études cliniques contrôlées chez des patients diabétiques de type 2, l'effet anti-hyperglycémique était comparable chez les Blancs (n = 249), les Noirs (n = 51) et les Hispaniques (n = 24).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicité générale

Ertugliflozine

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

Carcinogénèse

Ertugliflozine

Lors d'une étude de carcinogénèse sur 2 ans chez la souris, l'ertugliflozine a été administrée par gavage à des doses de 5, 15 et 40 mg/kg/jour. Aucune manifestation néoplasique induite par l'ertugliflozine n'a été observée aux doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (environ 41 fois l'exposition humaine au médicament libre à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD] de 15 mg/jour sur la base de l'ASC). Lors d'une étude de carcinogénèse sur 2 ans chez le rat, l'ertugliflozine a été administrée par gavage à des doses de 1,5, 5 et 15 mg/kg/jour. Les manifestations néoplasiques induites par l'ertugliflozine incluaient une incidence accrue de phéochromocytomes bénins au niveau de la médullo-surrénale chez les rats mâles à la dose de 15 mg/kg/jour. Cette observation a été attribuée à une malabsorption des glucides entraînant une altération de l'homéostasie du calcium et n'a pas été considérée comme posant un risque pertinent en clinique. La dose sans effet nocif observé (DSENO) en ce qui concerne les néoplasies était de 5 mg/kg/jour (environ 16 fois l'exposition humaine au médicament libre à la dose maximale recommandée [MRHD] de 15 mg/jour).

Metformine

Des études de carcinogénèse à long terme ont été réalisées chez le rat (administration sur 104 semaines) et la souris (administration sur 91 semaines) à des doses pouvant atteindre respectivement 900 mg/kg/jour et 1 500 mg/kg/jour. Ces doses correspondent toutes deux à environ quatre fois la dose journalière maximale recommandée chez l'homme de 2 000 mg sur la base de comparaisons en fonction de la surface corporelle. Aucune manifestation de carcinogénèse n'a été mise en évidence avec la metformine chez les souris mâles et femelles. De même, aucun potentiel tumorigène n'a été observé avec la metformine chez les rats mâles. Néanmoins, une augmentation de l'incidence des polypes bénins au niveau du stroma utérin chez la rate traitée à la dose de 900 mg/kg/jour a été observée.

Mutagenèse

Ertugliflozine

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.

Metformine

Aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence avec la metformine lors des tests *in vitro* suivants ; test Ames (*S. typhimurium*), test de mutation génétique (cellules de lymphome de souris) et test d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats du test du micronoyau *in vivo* chez la souris étaient également négatifs.

Toxicité sur la reproduction

Ertugliflozine

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 ≥ 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.

Metformine

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par la metformine suite à l'administration de doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, ce qui correspond environ à trois fois la dose journalière maximale recommandée chez l'homme sur la base des comparaisons de la surface corporelle. La metformine n'a pas eu d'effet délétère sur le développement lorsqu'elle était administrée chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Cela représente une exposition environ 2 à 6 fois supérieure à celle correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme de 2 000 mg sur la base des comparaisons de la surface corporelle pour le rat et le lapin, respectivement. La détermination des concentrations fœtales a montré que la metformine franchit en partie la barrière placentaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Povidone K29-32 (E1201)
Cellulose microcristalline (E460)
Crospovidone (E1202)
Laurilsulfate de sodium (E487)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés et Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

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)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés et Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (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, 56, 60, 168, 180 et 196 comprimés pelliculés sous plaquettes non prédécoupées.

Boîtes de 30 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1265/001
EU/1/18/1265/002
EU/1/18/1265/003
EU/1/18/1265/004
EU/1/18/1265/005
EU/1/18/1265/006
EU/1/18/1265/007
EU/1/18/1265/029

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1265/008
EU/1/18/1265/009
EU/1/18/1265/010
EU/1/18/1265/011
EU/1/18/1265/012
EU/1/18/1265/013
EU/1/18/1265/014
EU/1/18/1265/030

Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1265/015
EU/1/18/1265/016
EU/1/18/1265/017
EU/1/18/1265/018
EU/1/18/1265/019
EU/1/18/1265/020
EU/1/18/1265/021
EU/1/18/1265/031

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

EU/1/18/1265/022
EU/1/18/1265/023
EU/1/18/1265/024
EU/1/18/1265/025
EU/1/18/1265/026
EU/1/18/1265/027
EU/1/18/1265/028
EU/1/18/1265/032

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

Date de première autorisation : 23 mars 2018
Date du dernier renouvellement : 09 Novembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI EXTERIEUR DE SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

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

comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés
196 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/1/18/1265/001 (14 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/002 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/003 (30 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/004 (56 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/005 (60 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/006 (168 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/007 (180 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/029 (196 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/850 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI INTERMEDIAIRE SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

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

49 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/1/18/1265/029

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Segluromet 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

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

PLAQUETTE DE SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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 EXTERIEUR DE SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

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

comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés
196 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/1/18/1265/008 (14 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/009 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/010 (30 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/011 (56 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/012 (60 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/013 (168 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/014 (180 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/030 (196 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Segluromet 2,5 mg/1 000 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI INTERMEDIAIRE SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

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

49 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/1/18/1265/030

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

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

PLAQUETTE DE SEGLUROMET 2,5 mg/1 000 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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 EXTERIEUR DE SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

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

comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés
196 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/1/18/1265/015 (14 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/016 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/017 (30 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/018 (56 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/019 (60 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/020 (168 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/021 (180 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/031 (196 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/850 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI INTERMEDIAIRE SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

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

49 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/1/18/1265/031

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Segluromet 7,5 mg/850 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

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

PLAQUETTE DE SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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 EXTERIEUR DE SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

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

comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés
196 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/1/18/1265/022 (14 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/023 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/024 (30 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/025 (56 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/026 (60 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/027 (168 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/028 (180 comprimés pelliculés)
EU/1/18/1265/032 (196 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Segluromet 7,5 mg/1 000 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI INTERMEDIAIRE SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

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

49 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/1/18/1265/032

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

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

PLAQUETTE DE SEGLUROMET 7,5 mg/1 000 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
ertugliflozine/chlorhydrate de metformine

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

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

Qu'est-ce que Segluromet

Segluromet contient deux substances actives, l'ertugliflozine et la metformine. Chacune appartient à un groupe de médicament appelé « anti-diabétiques oraux ». Ce sont des médicaments pris par voie orale pour traiter le diabète.

- L'ertugliflozine appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2).
- La metformine appartient à un groupe de médicaments appelés biguanides.

Dans quels cas Segluromet est-il utilisé

- Segluromet diminue le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints de diabète de type 2.
- Il peut également aider à prévenir l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2.
- Segluromet peut se substituer à la prise d'ertugliflozine et de metformine sous la forme de comprimés séparés.
- Segluromet 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 Segluromet.

Comment fonctionne Segluromet

- 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 metformine agit en diminuant la production de sucre (glucose) dans votre foie.

Qu'est-ce que le diabète de type 2

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

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

Ne prenez jamais Segluromet

- si vous êtes allergique à l'ertugliflozine, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale ou avez besoin d'une dialyse.
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle.
- si vous avez une infection grave ou si vous êtes déshydraté.
- si vous avez eu récemment une crise cardiaque ou si vous avez des problèmes circulatoires graves, tels que « choc » ou difficultés respiratoires.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous consommez de grandes quantités d'alcool (régulièrement ou de temps en temps) (voir rubrique « Segluromet avec alcool »).

Ne prenez pas Segluromet si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, consultez votre médecin avant de prendre Segluromet.

Avertissements et précautions

Risque d'acidose lactique

Segluromet peut provoquer un effet indésirable rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète non contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toute affection médicale pour laquelle une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

Adressez-vous rapidement à votre médecin pour obtenir des instructions si :

- une maladie génétique héréditaire touchant les mitochondries (les éléments qui produisent l'énergie dans les cellules) vous a été diagnostiquée, telle que le syndrome MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux) ou un diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD) ;
- vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants après avoir commencé à prendre la metformine : convulsions, déclin des capacités cognitives, difficultés à effectuer des mouvements, symptômes indiquant des lésions nerveuses (par exemple, douleur ou engourdissement), migraine et surdité.

Arrêtez de prendre Segluromet pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation (perte importante de liquides corporels), telle que des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur, ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Segluromet et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements,
- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de se sentir mal associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque
- L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

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

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

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

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

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

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

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Segluromet au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Segluromet.

Pendant votre traitement par Segluromet, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale se détériore.

Glucose urinaire

En raison du mode d'action de Segluromet, 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 Segluromet

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

Vous devrez peut-être effectuer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Segluromet. 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 des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib).
- si vous prenez certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA] II).
- si vous prenez des corticostéroïdes (utilisés pour traiter diverses maladies comme l'inflammation sévère de la peau ou l'asthme)
- si vous prenez des beta-2 agonistes comme le salbutamol ou la terbutaline (utilisés dans le traitement de l'asthme)
- si vous prenez des médicaments qui peuvent modifier la quantité de metformine dans le sang en particulier si vous avez une fonction rénale diminuée (vérapamil, rifampicine, cimétidine, dolutégravir, ranolazine, triméthoprime, vandétanib, isavuconazole, crizotinib ou olaparib)

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

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Segluromet avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Segluromet.

Segluromet avec de l'alcool

Éviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Segluromet, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions »).

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 Segluromet peut avoir des effets nocifs pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, consultez votre médecin pour déterminer la meilleure façon de contrôler votre taux de sucre dans le sang pendant votre grossesse. Vous ne devez pas utiliser Segluromet si vous êtes enceinte.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Segluromet contient du sodium

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

3. Comment prendre Segluromet

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 Segluromet est d'un comprimé deux fois par jour.
- Le dosage de Segluromet que vous devrez utiliser dépendra de votre état et des doses d'ertugliflozine et de metformine 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 deux fois par jour. Essayez de le prendre aux mêmes heures chaque jour. Cela vous aidera à vous rappeler de le prendre.
- Il est préférable de prendre votre comprimé au cours d'un repas. Cela diminuera le risque de troubles digestifs.
- Vous devez poursuivre votre régime alimentaire et continuer à faire de l'exercice physique pendant votre traitement par Segluromet.

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

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

Si vous oubliez de prendre Segluromet

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

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

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

Si vous arrêtez de prendre Segluromet

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

Acidose lactique (très rare, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

Segluromet peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé « acidose lactique » (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela se produit, vous devez arrêter de prendre Segluromet et contacter immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche, car l'acidose lactique peut provoquer un coma.

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 Segluromet de façon temporaire ou définitive.

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

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

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

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

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

Les signes d'une infection des voies urinaires sont :

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

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

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

Les symptômes de déshydratation incluent :

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

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

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

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

Votre médecin vous indiquera comment traiter l'hypoglycémie et comment réagir si vous présentez l'un des signes ou symptômes ci-dessous. Votre médecin pourra réduire la dose d'insuline ou de l'autre médicament 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)
- envie de vomir (nausées)
- vomissements
- diarrhée
- mal au ventre
- perte d'appétit

Fréquent

- mycose du pénis
- modifications des mictions, y compris besoin urgent d'uriner plus souvent, plus abondamment, ou la nuit
- soif
- démangeaisons vaginales
- modification du goût
- modifications des résultats de tests sanguins mesurant le taux d'urée dans votre sang
- modifications des résultats de tests sanguins mesurant le taux de cholestérol total et de « mauvais » cholestérol (appelé cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) – un type de graisse présent dans votre sang)
- modifications des résultats de tests sanguins mesurant la quantité de globules rouges dans votre sang (appelée hémoglobine)
- taux de vitamine B12 dans le sang diminué ou bas (les symptômes peuvent inclure un épuisement (fatigue), une langue douloureuse et rouge (glossite), des fourmillements (paresthésie) ou une

peau pâle ou jaunâtre). Votre médecin peut prescrire des analyses pour déterminer l'origine de vos symptômes car certains d'entre eux peuvent également être dus au diabète ou à d'autres problèmes de santé sans rapport avec le taux de vitamine B12.

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 »)

Très rare

- perturbations des tests de la fonction hépatique
- hépatite (problème au foie)
- urticaire
- rougeur de la peau
- démangeaisons

Fréquence indéterminée

- éruption cutanée

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Segluromet

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 Segluromet

- Les substances actives sont l'ertugliflozine et la metformine.
 - Chaque comprimé pelliculé de Segluromet 2,5 mg/850 mg contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Chaque comprimé pelliculé de Segluromet 2,5 mg/1 000 mg contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 2,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Chaque comprimé pelliculé de Segluromet 7,5 mg/850 mg contient de l'ertugliflozine-acide L-pyroglutamique, équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

- Chaque comprimé pelliculé de Segluromet 7,5 mg/1 000 mg de l'ertugliflozine-acide L-pyroglytamique, équivalent à 7,5 mg d'ertugliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : povidone (K29-32) (E1201), cellulose microcristalline (E460), crospovidone (E1202), laurilsulfate de sodium (E487), stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage : Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés et Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés : 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).
- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés et Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), cire de carnauba (E903).

Comment se présente Segluromet et contenu de l'emballage extérieur

- Segluromet 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés (comprimé) se présente sous la forme de comprimés pelliculés beiges, ovales, mesurant 18 x 10 mm, portant la mention « 2,5/850 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.
- Segluromet 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés (comprimé) se présente sous la forme de comprimés pelliculés roses, ovales, mesurant 19,1 x 10,6 mm, portant la mention « 2,5/1 000 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.
- Segluromet 7,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés (comprimé) se présente sous la forme de comprimés pelliculés marron foncé, ovales, mesurant 18 x 10 mm, portant la mention « 7,5/850 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.
- Segluromet 7,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés (comprimé) se présente sous la forme de comprimés pelliculés rouges, ovales, mesurant 19,1 x 10,6 mm, portant la mention « 7,5/1 000 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face.

Segluromet est conditionné sous plaquettes en Alu/PVC/PA/Alu. Boîtes de 14, 28, 56, 60, 168, 180, et 196 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 et fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. +370 5 2780 247
 dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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