

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

 **STEGLATRO™**

comprimés d'ertugliflozine à 5 mg et 15 mg pour administration orale

Code ATC : A10BK04

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de préparation :
le 8 mai 2018

Numéro de la demande : 204724

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie.....	5
4.3 Administration.....	6
4.4 Reconstitution.....	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques	14
8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 2 %)	18
8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (enfants).....	19
8.6 Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1 Aperçu	20
9.2 Interactions médicament-médicament.....	20
9.3 Interactions médicament-aliment	22
9.4 Interactions médicament-herbe médicinale.....	22
9.5 Effets du médicament sur les constantes biologiques	23
9.6 Effets du médicament sur le style de vie.....	23

10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d’action	23
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	24
11	STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	27
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ÉTUDES CLINIQUES	29
14.1	Protocole des études et données démographiques.....	29
14.2	Résultats des études.....	30
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

En monothérapie : STEGLATRO™ (comprimés d'ertugliflozine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance.

En association : STEGLATRO™ (comprimés d'ertugliflozine) est indiqué pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, en association avec

- la metformine ou
- la metformine et la sitagliptine

lorsque le traitement mentionné ci-dessus, associé à un régime alimentaire et à l'exercice, ne procure pas une maîtrise glycémique adéquate (voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada, ne disposant d'aucune donnée pour cette population, n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : STEGLATRO™ doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Les données tirées d'études cliniques portent à croire que l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées est associée à une augmentation du risque d'effets indésirables liés à la déplétion volumique dans cette population (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

STEGLATRO™ est contre-indiqué chez :

- les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à STEGLATRO™, à l'un de ses ingrédients, y compris ses ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant (pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#));
- les patients atteints d'insuffisance rénale dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 45 mL/min/1,73 m², chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou au stade terminal ainsi que chez les patients dialysés.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Acidocétose diabétique

- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave et potentiellement mortelle qui exige une hospitalisation d'urgence, ont été signalés lors d'études cliniques et après la commercialisation chez des patients atteints de diabète de type 2 qui recevaient un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2); des cas ont également été observés lors d'études cliniques portant sur STEGLATRO™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas mortels d'acidocétose ont été signalés chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT-2. Un certain nombre de ces cas, dont les valeurs de la glycémie étaient en deçà de 13,9 mmol/L (250 mg/dL), étaient atypiques.
- Il faut procéder immédiatement au dépistage de l'acidocétose diabétique et **cesser immédiatement** le traitement avec STEGLATRO™ chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques, tels que difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur abdominale, confusion, anorexie, soif excessive et fatigue ou somnolence inhabituelles, et ce, quelle que soit leur glycémie.
- STEGLATRO™ ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique, ni chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- STEGLATRO™ n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Diurétiques : STEGLATRO™ doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant des diurétiques, en particulier des diurétiques de l'anse, en raison d'un risque accru d'effets indésirables liés à une déplétion volumique pouvant survenir lors de l'administration concomitante d'un diurétique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose de départ recommandée de STEGLATRO™ est de 5 mg une fois par jour, à prendre le matin, avec ou sans nourriture. Chez les patients qui tolèrent bien STEGLATRO™ à raison de 5 mg une fois par jour et dont la glycémie doit faire l'objet d'un meilleur contrôle, la dose peut être augmentée à une dose maximale recommandée de 15 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant les signes d'une déplétion volumique, il faut corriger cette affection avant d'instaurer un traitement avec STEGLATRO™ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de STEGLATRO™ chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants (voir [INDICATIONS](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique de STEGLATRO™ n'est requis en fonction de l'âge. Cependant, les patients âgés peuvent être atteints d'insuffisance rénale et présenter un risque accru d'effets indésirables liés à la déplétion volumique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

Insuffisance rénale : L'efficacité de STEGLATRO™ diminue à mesure que la fonction rénale se détériore (voir [ÉTUDES CLINIQUES, Étude au sein d'une population particulière – Utilisation chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale](#)). La fonction rénale doit être évaluée avant de commencer le traitement avec STEGLATRO™, puis être évaluée de façon périodique par la suite, en surveillant de façon plus étroite la glycémie et les biomarqueurs rénaux, ainsi que les signes et les symptômes d'une dysfonction rénale chez les patients dont le DFG_e s'abaisse au-dessous de 60 mL/min/1,73 m² (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire, Fonction rénale](#)).

STEGLATRO™ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont le DFG_e est inférieur à 45 mL/min/1,73 m², chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou au stade terminal ainsi que chez les patients dialysés (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il ne faut pas instaurer un traitement avec STEGLATRO™ chez les patients présentant un DFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m². L'utilisation de STEGLATRO™ est déconseillée chez les patients dont le DFG_e se situe constamment entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m². Il faut cesser le traitement avec STEGLATRO™ si le DFG_e chute sous 45 mL/min/1,73 m² (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE](#)).

Aucun ajustement posologique de STEGLATRO™ n'est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFG_e ≥ 60 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique de STEGLATRO™ n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertugliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est pas recommandée dans cette population de patients.

4.3 Administration

STEGLATRO™ doit être pris le matin, avec ou sans nourriture.

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de STEGLATRO™, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne faut pas prendre deux doses de STEGLATRO™ le même jour.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut prendre les mesures de soutien habituelles (p. ex., élimination du produit non encore absorbé du tractus gastro-intestinal, instauration d'une surveillance clinique et d'un traitement de soutien), selon l'état clinique du patient. L'élimination de l'ertugliflozine par hémodialyse n'a fait l'objet d'aucune étude.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés 5 mg* 15 mg*	Comprimés : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate sodique d'amidon, hypromellose, macrogol, monohydrate de lactose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et triacétine

* Ertugliflozine (sous la forme d'acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine)

STEGLATRO™ (comprimés d'ertugliflozine) est offert dans les teneurs indiquées ci-dessous.

- Le comprimé STEGLATRO™ à 5 mg est rose, de forme triangulaire et enrobé par film. Il porte l'inscription « 701 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 30.
- Le comprimé STEGLATRO™ à 15 mg est rouge, de forme triangulaire et enrobé par film. Il porte l'inscription « 702 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 30.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

L'utilisation de STEGLATRO™ n'est pas indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1, ni dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

Système cardiovasculaire

Patients présentant un risque de déplétion volumique, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique : L'utilisation de STEGLATRO™ est déconseillée chez les patients qui présentent une déplétion volumique. En raison de son mode d'action, STEGLATRO™ provoque une diurèse qui peut entraîner une diminution du volume intravasculaire. Par conséquent, une hypotension symptomatique, y compris des vertiges orthostatiques, peut survenir après l'instauration du traitement avec STEGLATRO™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La prudence s'impose chez les patients pour qui une baisse de la tension artérielle induite par l'ertugliflozine pourrait comporter un risque. Cela inclut les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, les patients recevant un traitement antihypertenseur ou prenant un diurétique, les patients âgés (≥ 65 ans), les patients dont la fonction rénale est altérée (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), les patients ayant une tension artérielle systolique basse ou les patients présentant un trouble intercurrent qui peut entraîner une déplétion volumique (comme une maladie gastro-intestinale).

Il est recommandé d'exercer une surveillance étroite de l'état volémique avant d'instaurer un traitement avec STEGLATRO™ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une interruption temporaire du traitement avec STEGLATRO™ est recommandée chez les patients présentant une déplétion volumique, jusqu'à ce que la perte de liquide soit corrigée.

Système endocrinien/métabolisme

Acidocétose diabétique : STEGLATRO™ n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1. Le diagnostic de diabète de type 2 doit donc être confirmé avant l'instauration d'un traitement avec STEGLATRO™.

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave et potentiellement mortelle qui exige une hospitalisation d'urgence, ont été signalés lors d'études cliniques et après la commercialisation chez des patients atteints de diabète de type 2 qui recevaient un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2); des cas ont également été observés lors d'études cliniques portant sur l'ertugliflozine (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas mortels d'acidocétose ont été signalés chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT-2. Dans un certain nombre des cas signalés, l'affection était atypique, c.-à-d. qu'elle n'était caractérisée que par une augmentation modérée des valeurs de glycémie, celles-ci se situant en deçà de 13,9 mmol/L (250 mg/dL).

Il faut envisager la présence d'une acidocétose diabétique si des symptômes non spécifiques apparaissent, tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficulté à respirer, confusion et fatigue ou somnolence inhabituelles. **Chez les patients qui présentent de tels symptômes, peu importe les valeurs de glycémie, il faut immédiatement cesser le traitement avec STEGLATRO™ et procéder au dépistage de l'acidocétose diabétique.**

Il faut envisager d'interrompre le traitement avec STEGLATRO™ chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, d'une infection grave ou d'une maladie grave en phase aiguë.

Les inhibiteurs du SGLT-2 ont été associés à une augmentation des corps cétoniques dans le sang de sujets participant à des études cliniques. Les situations pouvant entraîner une acidocétose diabétique lors de la prise de STEGLATRO™ sont, notamment, un régime alimentaire très faible en glucides (l'association pouvant accroître davantage la production de corps cétoniques), la déshydratation, une forte consommation d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. STEGLATRO™ doit être utilisé avec prudence chez ces patients qui doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Hypoglycémie : L'utilisation de STEGLATRO™ n'est pas indiquée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline, comme une sulfonylurée (voir [INDICATIONS](#)). L'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 en association avec ces médicaments a été associée à une augmentation du risque d'hypoglycémie.

Augmentation du taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) : Des augmentations du LDL-C liées à la dose sont observées avec le traitement au moyen de STEGLATRO™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient d'instaurer une surveillance du taux de LDL-C chez les patients traités avec STEGLATRO™ et de prescrire le traitement qui s'impose (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Appareil génito-urinaire

Mycoses génitales : STEGLATRO™ augmente le risque de mycoses génitales. Les patients qui ont des antécédents de mycose génitale ou qui n'ont pas été circoncis sont plus susceptibles de présenter une mycose génitale (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient d'instaurer une surveillance et de prescrire le traitement qui s'impose.

Infections urinaires (y compris l'urosepsie et la pyélonéphrite) : Des cas de pyélonéphrite ont été signalés chez des patients traités avec STEGLATRO™ ayant participé aux études cliniques (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas d'infections urinaires graves, y compris l'urosepsie et la pyélonéphrite ayant parfois nécessité l'hospitalisation, ont également été signalés après la commercialisation chez des patients recevant des inhibiteurs du SGLT-2. Le traitement avec les inhibiteurs du SGLT-2 augmente le risque d'infections urinaires. Il faut évaluer l'apparition de signes et de symptômes d'infection urinaires chez les patients et, si indiqué, instaurer promptement un traitement.

Fonction hématologique

Taux élevé d'hémoglobine : Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine ainsi que la fréquence des valeurs d'hémoglobine anormalement élevées ont augmenté chez les patients recevant STEGLATRO™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). STEGLATRO™ doit être utilisé avec prudence chez les patients dont le taux d'hémoglobine est élevé.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Étant donné que STEGLATRO™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population de patients (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Amputation d'un membre inférieur

Un risque plus élevé d'amputation d'un membre inférieur (principalement de l'orteil) a été observé lors des études cliniques portant sur un autre inhibiteur du SGLT-2. Un déséquilibre numérique des amputations non traumatiques d'un membre inférieur a été observé lors d'études portant sur STEGLATRO™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). D'après les données actuelles et en raison de la présence de facteurs de confusion, une relation de cause à effet entre l'ertugliflozine et l'amputation d'un membre inférieur demeure incertaine. Une fois terminée, l'étude clinique à long terme en cours devrait fournir d'autres données sur ce risque et son lien avec STEGLATRO™.

Avant d'instaurer un traitement avec STEGLATRO™, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer au recours à une amputation, tels que des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et d'ulcères du pied diabétique. Il convient de conseiller les patients quant à l'importance des soins préventifs réguliers des pieds et d'une hydratation adéquate. On doit surveiller les patients recevant STEGLATRO™ pour déceler les signes et les symptômes d'une infection (y compris une ostéomyélite), l'apparition d'une douleur ou d'une sensibilité ainsi que des plaies ou des ulcères aux membres inférieurs, et cesser le traitement avec STEGLATRO™ si ces complications surviennent.

Surveillance et analyses de laboratoire

Glycémie et taux d'HbA_{1c} : La réponse au traitement avec STEGLATRO™ doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA_{1c}.

LDL-cholestérol : Le taux de LDL-C doit être mesuré au début du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement avec STEGLATRO™ en raison d'une augmentation du taux de LDL-C proportionnelle à la dose observée lors du traitement avec STEGLATRO™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement avec STEGLATRO™, puis périodiquement par la suite. Cette évaluation doit être effectuée plus fréquemment chez les patients dont le DFGe diminue pour atteindre moins de 60 mL/min/1,73 m². STEGLATRO™ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut cesser le traitement avec STEGLATRO™ si le DFGe chute sous 45 mL/min/1,73 m² (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration de tout traitement concomitant avec un autre médicament qui pourrait avoir une incidence sur cette fonction.

Diminution du volume intravasculaire : L'utilisation de STEGLATRO™ est déconseillée chez les patients qui présentent une déplétion volumique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Avant d'instaurer un traitement avec STEGLATRO™, il faut évaluer l'état volémique, notamment chez les patients à risque, comme les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, les patients recevant un traitement antihypertenseur ou un diurétique, les patients âgés (≥ 65 ans), les patients dont la fonction rénale est altérée (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²) ou les patients ayant une tension artérielle systolique basse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui présentent une déplétion volumique, l'état volémique doit être corrigé avant d'instaurer un traitement avec STEGLATRO™ (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'état volémique doit également être évalué en présence de troubles intercurrents (comme une maladie gastro-intestinale) pouvant causer une perte de liquide chez les patients qui prennent déjà STEGLATRO™. Une surveillance étroite de l'état volémique (p. ex., examen physique, mesures de la tension artérielle, analyses de laboratoire, y compris taux d'hématocrite, électrolytes sériques et tests de la fonction rénale) est recommandée chez ces patients. Une interruption temporaire du traitement avec STEGLATRO™ doit être envisagée jusqu'à ce que la perte de liquide soit corrigée.

Fonction rénale

STEGLATRO™ peut causer une diminution du volume intravasculaire, augmenter le taux de créatinine sérique et diminuer le DFGe. Des effets indésirables liés à la fonction rénale peuvent survenir après l'instauration du traitement avec STEGLATRO™, le risque étant plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et inférieur à 60 mL/min/1,73 m²) [voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

L'effet hypoglycémiant de STEGLATRO™, qui diminue à mesure que la fonction rénale se détériore, ne s'est pas révélé statistiquement significatif chez les sujets dont le DFGe était inférieur à 60 mL/min/1,73 m², et les effets indésirables étaient plus fréquents (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ÉTUDES CLINIQUES, Étude au sein d'une population particulière – Utilisation chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale](#)).

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement avec STEGLATRO™, puis périodiquement par la suite (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

STEGLATRO™ est contre-indiqué chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m², chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ainsi que chez les patients dialysés (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Un traitement avec STEGLATRO™ ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m² et doit être arrêté si le DFGe chute sous 45 mL/min/1,73 m² (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée chez les patients dont le DFGe s'abaisse au-dessous de 60 mL/min/1,73 m² (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Des cas d'atteinte rénale aiguë ont été observés lors d'études cliniques portant sur STEGLATRO™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas d'atteinte rénale aiguë ayant parfois nécessité l'hospitalisation et la dialyse ont également été signalés après la commercialisation chez des patients recevant des inhibiteurs du SGLT-2. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont plus sensibles à ces changements (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Avant d'instaurer un traitement avec STEGLATRO™, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer les patients à une atteinte rénale aiguë, notamment une hypovolémie, une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque congestive et l'administration concomitante de médicaments (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens). Il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement avec STEGLATRO™ dans les situations de réduction de l'apport alimentaire (comme une maladie aiguë ou un jeûne) ou de perte de liquide (comme une maladie gastro-intestinale ou l'exposition à une chaleur excessive); on doit surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'une atteinte rénale aiguë. En présence d'une atteinte rénale aiguë, il faut immédiatement cesser l'administration de STEGLATRO™ et instaurer un traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

STEGLATRO™ ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse. Les données sur l'utilisation de l'ertugliflozine dans le cadre d'études cliniques chez les femmes enceintes sont très limitées; aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de cette population. En cas de grossesse, on devrait cesser le traitement avec STEGLATRO™. D'après les résultats d'études menées chez les animaux, l'ertugliflozine pourrait nuire au développement et à la maturation des reins (voir [TOXICOLOGIE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

STEGLATRO™ ne devrait pas être utilisé chez les femmes qui allaitent. Il n'existe aucune donnée quant à la présence d'ertugliflozine dans le lait maternel humain ni quant à ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. L'ertugliflozine est présente dans le lait des rates qui allaitent. Puisque la maturation des reins chez l'humain se produit d'abord *in utero*, puis au cours des deux premières années de la vie, période pendant laquelle l'enfant peut être exposé au médicament par le biais de l'allaitement, il pourrait y avoir un risque pour le rein humain en développement si STEGLATRO™ est utilisé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada, ne disposant d'aucune donnée pour cette population, n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

En tout, 876 (25,7 %) patients âgés de 65 ans et plus ainsi que 152 (4,5 %) patients âgés de 75 ans et plus ont été exposés à l'ertugliflozine dans l'ensemble du programme de développement clinique (voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)). Un risque accru d'effets indésirables liés à la déplétion volumique a été observé avec le traitement au moyen de STEGLATRO™ chez les patients de 65 ans et plus (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus est limitée. On s'attend à ce que STEGLATRO™ ait une efficacité antihyperglycémique réduite chez les patients âgés présentant une dysfonction rénale (voir [INDICATIONS](#), [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En tout, 3 409 sujets atteints de diabète de type 2 ont été exposés à STEGLATRO™ dans le cadre de sept études cliniques de phase III visant à évaluer l'innocuité de STEGLATRO™ administré seul ou en association avec d'autres antidiabétiques.

La principale évaluation de l'innocuité et de la tolérabilité de l'ertugliflozine a été réalisée au moyen d'une analyse des données regroupées de trois études cliniques de phase III contrôlées par placebo. Cette analyse comptait 1 544 sujets qui ont été répartis au hasard et ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Dans l'ensemble des données, l'effet indésirable le plus fréquemment signalé (≥ 10 %) était les mycoses génitales chez les femmes. Les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) étaient les mycoses génitales et l'augmentation de la miction chez les hommes. Les fréquences des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude étaient semblables entre les différents groupes.

8.2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Dans une analyse des données regroupées des trois études cliniques contrôlées par placebo d'une durée de 26 semaines, STEGLATRO™ a été utilisé en monothérapie dans une étude et comme traitement d'appoint dans deux études. Ces données rendent compte de l'exposition de 1 029 patients à STEGLATRO™. Les patients ont reçu STEGLATRO™ à 5 mg (N = 519), STEGLATRO™ à 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515), à raison d'une dose par jour. Dans l'ensemble des groupes de traitement, l'âge moyen des patients était de 57,3 ans, 2,1 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus et 52,6 % étaient de sexe masculin. La population des études était composée de patients de race blanche à 73,4 %, noire ou afro-américaine à 6,6 % et asiatique à 15,1 %; 18,7 % des patients étaient d'origine hispanique ou latine. Au début des études, les patients étaient atteints de diabète depuis 7,5 ans en moyenne et leur taux d'HbA_{1c} moyen était de 8,1 %, alors que 19,4 % des patients présentaient des complications microvasculaires du diabète. La fonction rénale estimée au départ était normale ou légèrement altérée chez 97 % des patients et modérément altérée chez 3 % des patients (DFGe moyen de la population générale de 88,9 mL/min/1,73 m²).

Le tableau 2 résume les effets indésirables indépendamment du lien de causalité, sauf l'hypoglycémie, qui sont survenus chez au moins 2 % des patients recevant STEGLATRO™ et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients atteints de diabète de type 2 ayant été traités avec STEGLATRO™* et survenus à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo

Classification par système-organe Terminologie privilégiée	Nombre (%) de patients		
	STEGLATRO™ à 5 mg N = 519	STEGLATRO™ à 15 mg N = 510	Placebo N = 515
Infections et infestations			
Mycoses génitales chez la femme [†]	9,1 %	12,2 %	3,0 %
Mycoses génitales chez l'homme [‡]	3,7 %	4,2 %	0,4 %
Infections urinaires [§]	4,0 %	4,1 %	3,9 %
Rhinopharyngite	2,5 %	2,0 %	2,3 %
Troubles du système nerveux			
Céphalées	3,5 %	2,9 %	2,3 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	1,7 %	2,5 %	2,3 %
Troubles rénaux et urinaires			
Augmentation de la miction [¶]	2,7 %	2,4 %	1,0 %
Investigations			
Perte de poids	1,2 %	2,4 %	1,0 %

* Parmi les trois études contrôlées par placebo, l'une portait sur le traitement en monothérapie et les deux autres, sur le traitement d'appoint à la metformine ou à la metformine et à la sitagliptine.

† Comprennent la candidose vaginale, la mycose génitale, l'infection vaginale, la vulvite, la candidose vulvovaginale, la mycose vulvovaginale et la vulvovaginite. Pourcentages calculés en utilisant le nombre de sujets féminins dans chaque groupe comme dénominateur (placebo : N = 235; STEGLATRO™ à 5 mg : N = 252; STEGLATRO™ à 15 mg : N = 245).

‡ Comprennent la balanite à *Candida*, la balanoposthite, l'infection génitale et la mycose génitale. Pourcentages calculés en utilisant le nombre de sujets masculins dans chaque groupe comme dénominateur (placebo : N = 280; STEGLATRO™ à 5 mg : N = 267; STEGLATRO™ à 15 mg : N = 265).

§ Comprennent la cystite, la dysurie, l'infection urinaire streptococcique, l'urétrite et l'infection urinaire.

¶ Comprend la pollakiurie, l'urgence mictionnelle, la polyurie, l'augmentation de la production urinaire et la nycturie.

Description d'effets indésirables particuliers

Acidocétose diabétique

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave et potentiellement mortelle qui exige une hospitalisation d'urgence, ont été signalés chez 3 (0,1 %) des 3 409 patients atteints de diabète de type 2 ayant été traités avec STEGLATRO™ et chez 0 % des patients ayant reçu le comparateur, dans l'ensemble du programme d'études cliniques. STEGLATRO™ n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1. Des cas mortels d'acidocétose ont été signalés chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT-2. Dans certains cas, l'affection était atypique, c.-à-d. que l'augmentation de la glycémie n'était que modérée (< 13,9 mmol/L [250 mg/dL]) [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Mycoses génitales

Les données regroupées des trois études cliniques contrôlées par placebo montrent qu'une mycose génitale (p. ex., candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvovaginale, mycose vulvovaginale, vulvovaginite) est survenue chez 9,1 %, 12,2 % et 3,0 % des femmes ayant reçu STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg et le placebo, respectivement. De plus, 0,6 % des patientes traitées avec STEGLATRO™ et 0 % de celles ayant reçu le placebo ont abandonné le traitement en raison d'une mycose génitale.

Les mêmes données regroupées indiquent qu'une mycose génitale (p. ex., balanite à *Candida*, balanoposthite, infection génitale et infection fongique génitale) est survenue chez 3,7 %, 4,2 % et 0,4 % des hommes ayant reçu STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg et le placebo, respectivement. Chez les hommes, les mycoses génitales ont été observées plus fréquemment chez les sujets non circoncis. Par ailleurs, 0,2 % des patients traités avec STEGLATRO™ et 0 % de ceux ayant reçu le placebo ont abandonné le traitement en raison d'une mycose génitale. Dans l'ensemble du programme de développement clinique, des cas de phimosis ont été signalés à une fréquence de 0,5 % chez les patients traités avec l'ertugliflozine, 50 % de ces hommes traités avec l'ertugliflozine ont dû subir une circoncision.

Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie, présentée au tableau 3, variait selon le traitement de fond administré dans chaque étude.

Tableau 3 – Fréquence de l'hypoglycémie générale* et de l'hypoglycémie sévère† lors d'études cliniques contrôlées par placebo

Monothérapie (26 semaines)			
	STEGLATRO™ à 5 mg (N = 156)	STEGLATRO™ à 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)
Générale [N (%)]	4 (2,6)	4 (2,6)	1 (0,7)
Sévère [N (%)]	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
En association avec la metformine (26 semaines)			
	STEGLATRO™ à 5 mg (N = 207)	STEGLATRO™ à 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)
Générale [N (%)]	15 (7,2)	16 (7,8)	9 (4,3)
Sévère [N (%)]	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)
En association avec la metformine et la sitagliptine (26 semaines)			
	STEGLATRO™ à 5 mg (N = 156)	STEGLATRO™ à 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)
Générale [N (%)]	7 (4,5)	3 (2,0)	5 (3,3)
Sévère [N (%)]	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,7)
Patients atteints d'insuffisance rénale modérée (26 semaines)			
	STEGLATRO™ à 5 mg (N = 148)	STEGLATRO™ à 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)
Générale [N (%)]	53 (35,8)	39 (27,3)	48 (36,1)
Sévère [N (%)]	5 (3,4)	3 (2,1)	3 (2,3)

* Épisodes d'hypoglycémie générale : glycémie plasmatique ou capillaire égale ou inférieure à 3,89 mmol/L.

† Épisodes d'hypoglycémie sévère : besoin d'aide, perte de conscience ou convulsions, quelle que soit la glycémie.

Dans le cadre d'une étude de 52 semaines comparant l'efficacité et l'innocuité de l'ertugliflozine à raison de 5 mg et de 15 mg comparativement à celles du glimépiride et menée auprès de patients chez qui la metformine en monothérapie ne procure pas une maîtrise glycémique adéquate, le pourcentage de patients présentant des épisodes d'hypoglycémie était plus faible dans les groupes recevant l'ertugliflozine que dans le groupe recevant le glimépiride (5,6 % pour l'ertugliflozine à 5 mg; 8,2 % pour l'ertugliflozine à 15 mg et 27,2 % pour le glimépiride). Le pourcentage de patients présentant des épisodes d'hypoglycémie sévère était également plus faible dans les groupes recevant l'ertugliflozine que dans le groupe recevant le glimépiride (0,2 % pour l'ertugliflozine à 5 mg; 0,2 % pour l'ertugliflozine à 15 mg et 2,3 % pour le glimépiride).

Altération de la fonction rénale

L'utilisation de STEGLATRO™ a été associée à une augmentation du taux de créatinine sérique et à une réduction du DFG_e; chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée au départ (DFG_e égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), les variations moyennes étaient plus élevées (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques et autres données quantitatives](#)).

Des effets indésirables liés à la fonction rénale (p. ex., atteinte rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance pré-rénale aiguë) peuvent survenir chez les patients traités avec STEGLATRO™. Dans une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale modérée, une fréquence plus élevée d'effets indésirables liés à la fonction rénale a été observée; des effets indésirables ont été signalés par 2,5 %, 1,3 % et 0,6 % des patients ayant reçu STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg et le placebo, respectivement.

Amputation d'un membre inférieur

Dans sept études cliniques de phase III dans le cadre desquelles STEGLATRO™ a été évalué en monothérapie et en association avec d'autres antihyperglycémiques, un (0,1 %) patient du groupe recevant le comparateur, trois (0,2 %) patients du groupe traité avec STEGLATRO™ à 5 mg et huit (0,5 %) patients du groupe traité avec STEGLATRO™ à 15 mg ont subi une amputation non traumatique d'un membre inférieur. Une relation de cause à effet entre STEGLATRO™ et l'amputation d'un membre inférieur demeure incertaine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Déplétion volumique

STEGLATRO™ provoque une diurèse osmotique, ce qui peut entraîner une diminution du volume intravasculaire et des effets indésirables liés à la déplétion volumique, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée (DFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients prenant des diurétiques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). D'après les données regroupées des trois études cliniques contrôlées par placebo, des effets indésirables liés à la déplétion volumique (p. ex., déshydratation, vertiges orthostatiques, présyncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) ont été signalés par 0,8 %, 1,0 % et 1,7 % des patients ayant reçu STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg et le placebo, respectivement. Une fréquence plus élevée a été observée dans une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), lors de laquelle des effets indésirables ont été signalés par 4,4 %, 1,9 % et 0 % des patients ayant reçu STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg et le placebo, respectivement. Dans l'ensemble du programme d'études cliniques, la fréquence de la déplétion volumique était plus élevée chez les patients de 65 ans et plus; des effets indésirables ont été signalés chez 2,2 %, 2,6 % et 1,1 % des patients ayant reçu STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg et le placebo ou le comparateur, respectivement.

8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 2 %)¹

Troubles généraux et au site d'administration : soif².

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prurit génital, prurit vulvovaginal.

8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques et autres données quantitatives

Augmentation du taux d'hémoglobine

D'après les données regroupées de trois études contrôlées par placebo, des augmentations du taux d'hémoglobine ont été observées avec STEGLATRO™. Les variations moyennes (en pourcentage) du taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales étaient de 3,5 % avec STEGLATRO™ à 5 mg, de 3,5 % avec STEGLATRO™ à 15 mg et de -1,4 % avec le placebo. Une augmentation du taux d'hémoglobine excédant la limite supérieure de la normale est survenue plus fréquemment chez les patients recevant l'ertugliflozine que chez ceux recevant le placebo (1,5 % avec STEGLATRO™ à 5 mg, 0,7 % avec STEGLATRO™ à 15 mg et 0,0 % avec le placebo).

Augmentation de la lipidémie

Les données regroupées de trois études cliniques contrôlées par placebo indiquent qu'une augmentation proportionnelle à la dose des taux de LDL-C et de cholestérol total a été observée chez les patients traités avec STEGLATRO™. Des variations moyennes (en pourcentage) du taux de LDL-C ont été constatées par rapport aux valeurs initiales de 2,6 % avec STEGLATRO™ à 5 mg et de 5,4 % avec STEGLATRO™ à 15 mg, comparativement au placebo. Des augmentations du taux de cholestérol total de 1,5 % et de 4,0 % ont été observées, par rapport au placebo, avec STEGLATRO™ à 5 mg et STEGLATRO™ à 15 mg, respectivement. De légères augmentations des taux de HDL-C non proportionnelles à la dose ont également été observées et de légères diminutions des taux de triglycérides ont été observées dans les groupes ertugliflozine, par rapport au groupe placebo.

Augmentation de la créatinine sérique, diminution du DFG_e et augmentation de l'azote uréique sanguin (BUN)

Les données regroupées de trois études cliniques contrôlées par placebo montrent que les variations moyennes du taux de créatinine (mmol/L) entre le début des études et la 6^e semaine étaient de 2,41 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de 2,76 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à 0,24 avec le placebo. Après 26 semaines, les variations moyennes du taux de créatinine par rapport aux valeurs initiales étaient de -0,08 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de 0,80 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à -0,57 avec le placebo.

¹ Selon l'évaluation médicale (incluant la plausibilité biologique/le mode d'action/le lien dose-réponse) des manifestations indésirables signalées chez moins de 2 % des sujets dans l'ensemble de données regroupées de trois études contrôlées par placebo.

² Comprend la soif et la polydipsie.

Après 6 semaines, les variations moyennes du DFG_e (mL/min/1,73 m²) par rapport aux valeurs initiales étaient de -2,7 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de -3,1 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à -0,3 avec le placebo. Les variations moyennes du DFG_e entre le début et la 26^e semaine des études étaient de 0,5 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de -0,6 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à 0,7 avec le placebo.

Chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée au départ, les variations moyennes du taux de créatinine sérique et du DFG_e étaient plus élevées. Après 6 semaines, les variations moyennes du taux de créatinine (mcmol/L) par rapport aux valeurs initiales étaient de 9,4 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de 10,2 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à -1,4 avec le placebo. Après 26 semaines, les variations moyennes du taux de créatinine par rapport aux valeurs initiales étaient de 7,2 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de 9,0 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à 1,8 avec le placebo.

Après 6 semaines, les variations moyennes du DFG_e (mL/min/1,73 m²) par rapport aux valeurs initiales étaient de -3,2 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de -4,1 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à 0,6 avec le placebo. Les variations moyennes du DFG_e entre le début et la 26^e semaine des études étaient de -2,7 avec l'ertugliflozine à 5 mg et de -2,6 avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à 0,0 avec le placebo.

Ces variations se sont montrées réversibles à l'arrêt du traitement.

D'après les données regroupées de trois études contrôlées par placebo, les augmentations moyennes en pourcentage du taux d'azote uréique sanguin étaient de 13,2 % avec l'ertugliflozine à 5 mg et de 17,0 % avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à 5,9 % avec le placebo. La proportion de sujets présentant une augmentation du taux d'azote uréique sanguin d'au moins 50 % et une valeur excédant la limite supérieure de la normale était numériquement plus élevée dans les groupes ertugliflozine (8,8 %), par rapport au groupe placebo (5,1 %).

Augmentation du taux de phosphore sérique

Les données regroupées de trois études cliniques contrôlées par placebo indiquent que le pourcentage de variation du taux de phosphore sérique par rapport aux valeurs initiales était de 6,8 % avec STEGLATRO™ à 5 mg, de 8,5 % avec STEGLATRO™ à 15 mg et de 1,9 % avec le placebo. Des augmentations du taux de phosphore sérique excédant la limite supérieure de la normale et supérieures à 0,5 mg/dL étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'ertugliflozine que chez ceux recevant le placebo (5,1 % avec STEGLATRO™ à 5 mg, 5,3 % avec STEGLATRO™ à 15 mg et 1,6 % avec le placebo). Dans une étude clinique menée auprès de patients présentant une insuffisance rénale modérée, le pourcentage de variation du taux de phosphore sérique entre le début et la 26^e semaine de l'étude était de 9,7 % avec STEGLATRO™ à 5 mg et de 7,8 % avec STEGLATRO™ à 15 mg, comparativement à 0,8 % avec le placebo.

8.5 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (enfants)

Sans objet.

8.6 Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses

Lors d'études *in vitro*, ni l'ertugliflozine ni les dérivés glucuronides de l'ertugliflozine n'ont exercé un effet inhibiteur sur les isoenzymes du CYP450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ou 3A4, et n'ont exercé un effet inducteur sur les CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. L'ertugliflozine n'a pas eu d'effet inhibiteur lié au temps sur l'activité du CYP3A *in vitro*. L'ertugliflozine n'a pas eu d'effet inhibiteur sur les enzymes UGT1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro* et s'est avérée un faible inhibiteur ($CI_{50} > 39$ mcM) des enzymes UGT1A1 et 1A4. Les dérivés glucuronides de l'ertugliflozine n'ont pas eu d'effet inhibiteur sur les enzymes UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro*. Globalement, il est peu probable que l'ertugliflozine ait un effet sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments éliminés par ces enzymes. L'ertugliflozine est un substrat des transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP); elle n'est pas un substrat des transporteurs d'anions organiques (OAT1, OAT3), des transporteurs de cations organiques (OCT1, OCT2), ni des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3). Ni l'ertugliflozine ni les dérivés glucuronides de l'ertugliflozine n'ont d'effet inhibiteur important sur les transporteurs de la P-gp, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3, ou les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3), à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Globalement, il est peu probable que l'administration concomitante de l'ertugliflozine et de médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs ait un effet sur les paramètres pharmacocinétiques de tels médicaments.

9.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction pharmacocinétique d'importance clinique n'a été observée lors de l'administration de STEGLATRO™ en association avec la metformine (OCT2), la sitagliptine (OAT3), le glimépiride (CYP2C9) ou la simvastatine (substrat du CYP3A4, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3).

Interactions pharmacocinétiques

Effets sur l'ertugliflozine d'autres médicaments administrés en concomitance

Les effets de l'administration concomitante de certains médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine ont été évalués lors d'études sur les interactions médicament-médicament. Chez des sujets en bonne santé, les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine étaient similaires qu'elle soit administrée seule ou en concomitance avec la metformine, le glimépiride, la sitagliptine ou la simvastatine (voir le tableau 4).

L'administration de l'ertugliflozine en concomitance avec de multiples doses uniques quotidiennes de 600 mg de rifampine (un inducteur des enzymes UGT et CYP) a entraîné des réductions moyennes approximatives de 39 % de l'ASC et de 15 % de la $C_{\max}$, comparativement à l'administration de l'ertugliflozine seule. Ces variations de l'exposition au médicament ne sont pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique.

Tableau 4 – Effets d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine

Médicament administré conjointement	Dose du médicament administré conjointement	Dose de STEGLATRO™	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans médicament administré conjointement); aucun effet = 100 %		Répercussions cliniques
			ASC (IC à 90 %)	$C_{\max}$ (IC à 90 %)	
Metformine	1 000 mg, dose unique	15 mg, dose unique	100,34 % (97,43 % à 103,34 %)	97,14 % (88,77 % à 106,30 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
Sitagliptine	100 mg, dose unique	15 mg, dose unique	102,27 % (99,72 % à 104,89 %)	98,18 % (91,20 % à 105,70 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
Glimépiride	1 mg, dose unique	15 mg, dose unique	102,11 % (97,19 % à 107,27 %)	98,20 % (92,17 % à 104,63 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
Simvastatine	40 mg, dose unique	15 mg, dose unique	102,40 % (99,57 % à 105,31 %)	105,16 % (98,26 % à 112,54 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
Rifampine	600 mg 1 f.p.j. x 10 jours	15 mg, dose unique (administrée au jour 8)	61,16 % (57,22 % à 65,37 %)	84,62 % (74,17 % à 96,53 %)	Aucun ajustement de la posologie requis

Effets de l'ertugliflozine sur d'autres médicaments administrés en concomitance

Les effets de l'ertugliflozine sur les paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments administrés en concomitance ont été évalués lors d'études sur les interactions médicament-médicament. Chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante de l'ertugliflozine et de la metformine, du glimépiride, de la sitagliptine ou de la simvastatine n'a pas eu d'effet pertinent d'un point de vue clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments (voir le tableau 5).

Les modèles pharmacocinétiques fondés sur des données physiologiques semblent indiquer que l'administration concomitante d'acide méfénamique (un inhibiteur des enzymes UGT) pourrait multiplier l'ASC de l'ertugliflozine par un facteur de 1,51 et sa $C_{\max}$ par un facteur de 1,19. On ne s'attend pas à ce que ces changements prévus de l'exposition à l'ertugliflozine soient pertinents sur le plan clinique.

Tableau 5 – Effets de l’ertugliflozine sur les paramètres pharmacocinétiques d’autres médicaments

Médicament administré conjointement	Dose du médicament administré conjointement	Dose de STEGLATRO™	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans médicament administré conjointement); aucun effet = 100 %		Répercussions cliniques
			ASC (IC à 90 %)	C _{max} (IC à 90 %)	
Metformine	1 000 mg, dose unique	15 mg, dose unique	100,94 % (90,62 % à 112,44 %)	94,00 % (82,94 % à 106,55 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
Sitagliptine	100 mg, dose unique	15 mg, dose unique	101,67 % (98,40 % à 105,04 %)	101,68 % (91,65 % à 112,80 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
Glimépiride	1 mg, dose unique	15 mg, dose unique	109,80 % (98,14 % à 122,86 %)	97,39 % (71,07 % à 133,46 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
Simvastatine	40 mg, dose unique	15 mg, dose unique	123,83 % (90,92 % à 168,66 %)	119,05 % (97,22 % à 145,77 %)	Aucun ajustement de la posologie requis
			Simvastatine acide : 130,46 % (108,32 % à 157,13 %)	Simvastatine acide : 115,66 % (95,74 % à 139,71 %)	

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques : STEGLATRO™ peut accentuer l’effet diurétique des diurétiques et augmenter le risque de déshydratation et d’hypotension. La prudence est de mise lors de l’administration concomitante de STEGLATRO™ et d’un diurétique, en particulier un diurétique de l’anse (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.3 Interactions médicament-aliment

Comparativement à une administration à jeun de STEGLATRO™, l’administration avec un repas riche en matières grasses et en calories réduit la C_{max} de l’ertugliflozine de 29 % et prolonge le T_{max} de 1 heure, mais ne modifie pas l’ASC. Les effets observés des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques de l’ertugliflozine ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique et l’ertugliflozine peut être administrée avec ou sans nourriture. Lors d’études cliniques de phase III, STEGLATRO™ a été administré sans égard à la prise d’aliments (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.4 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions médicament-herbe médicinale n’ont pas été établies.

9.5 Effets du médicament sur les constantes biologiques

Tests de glycosurie positifs

La surveillance de la maîtrise glycémique au moyen de tests de glycosurie est déconseillée chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT-2, car ces derniers accroissent l'excrétion urinaire du glucose et produisent ainsi des résultats positifs aux tests de glycosurie. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller la maîtrise glycémique.

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

La surveillance de la maîtrise glycémique au moyen du dosage du 1,5-AG est déconseillée, car les mesures du 1,5-AG ne sont pas fiables pour l'évaluation de la maîtrise glycémique chez les patients prenant un inhibiteur du SGLT-2. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller la maîtrise glycémique.

9.6 Effets du médicament sur le style de vie

Effets du tabagisme, de l'alcool et du régime alimentaire

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire et de la consommation d'alcool sur les paramètres pharmacocinétiques de STEGLATRO™ n'ont pas été étudiés de façon particulière.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine

Aucune étude formelle n'a été menée avec STEGLATRO™ sur les effets sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine. Cependant, les patients doivent être mis en garde contre le risque élevé d'effets indésirables liés à la diminution du volume intravasculaire, comme les vertiges orthostatiques (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le SGLT-2 joue un rôle prédominant parmi les transporteurs responsables de la réabsorption dans la circulation sanguine du glucose issu du filtrat glomérulaire. L'ertugliflozine, qui est un inhibiteur du SGLT-2, réduit la réabsorption rénale du glucose filtré et diminue le seuil rénal du glucose (SRG), augmentant ainsi l'excrétion urinaire du glucose.

10.2 Pharmacodynamie

Excrétion urinaire du glucose et volume urinaire

Des augmentations proportionnelles à la dose de la quantité de glucose excrété dans l'urine ont été observées chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints de diabète de type 2 après l'administration d'une dose unique et de doses multiples d'ertugliflozine. Une modélisation du lien dose-réponse indique que l'ertugliflozine à 5 mg et à 15 mg produit une excrétion urinaire du glucose quasi maximale. L'excrétion urinaire accrue du glucose se maintient après l'administration de doses multiples. L'excrétion urinaire du glucose causée par l'ertugliflozine entraîne aussi une augmentation du volume urinaire.

Électrophysiologie cardiaque

Lors d'une étude croisée à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par un comparateur actif, menée auprès de 42 sujets en bonne santé, on n'a observé aucun effet lié au traitement sur l'intervalle QTcF, la durée du QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque ventriculaire avec une dose supraphérogue unique de 100 mg d'ertugliflozine administrée par voie orale (6,7 fois la dose maximale recommandée).

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine sont similaires chez les sujets en bonne santé et chez les patients atteints de diabète de type 2. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la CL/F était environ 9 % plus faible chez un patient atteint de diabète de type 2 que chez un sujet en bonne santé, ce qui n'est pas considéré comme étant important sur le plan clinique. L'ASC de la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre et la C_{max} moyenne étaient respectivement de 398 ng.h/mL et 81,3 ng/mL avec l'ertugliflozine administrée à raison de 5 mg une fois par jour et de 1 193 ng.h/mL et 268 ng/mL avec l'ertugliflozine administrée à raison de 15 mg une fois par jour. L'état d'équilibre est atteint après 4 à 6 jours d'administration d'une dose unique quotidienne d'ertugliflozine. La pharmacocinétique de l'ertugliflozine n'est pas liée au temps et, après l'administration de doses multiples, l'ertugliflozine s'accumule dans le plasma à des concentrations allant jusqu'à 10 à 40 %.

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de STEGLATRO™ chez les sujets en bonne santé à l'état d'équilibre

Dose d'ertugliflozine	C_{max}^1	ASC_{τ}^1	T_{max}^1
Doses multiples de 5 mg	81,3 ng/mL	398 ng.h/mL	1 heure
Doses multiples de 15 mg	268 ng/mL	1 193 ng.h/mL	

¹ État d'équilibre obtenu avec une administration unique quotidienne de STEGLATRO™ chez des sujets en bonne santé.

Absorption :

La concentration plasmatique maximale (T_{max} médian) d'ertugliflozine a été atteinte 1 heure après l'administration à jeun par voie orale d'une dose unique de 5 mg ou de 15 mg d'ertugliflozine. La C_{max} et l'ASC de l'ertugliflozine augmentent proportionnellement à la dose après l'administration de doses uniques allant de 0,5 mg à 300 mg et de doses multiples allant de 1 mg à 100 mg. La biodisponibilité orale absolue de l'ertugliflozine après l'administration d'une dose de 15 mg est d'environ 100 %.

Distribution :

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de l'ertugliflozine après l'administration d'une dose intraveineuse est de 85,5 L. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine est de 93,6 % et est indépendant de la concentration plasmatique de l'ertugliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas altérée de façon marquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Le rapport entre les concentrations sanguines et plasmatiques de l'ertugliflozine est de 0,66.

Métabolisme :

La transformation métabolique est le principal mécanisme de clairance de l'ertugliflozine. La voie métabolique la plus importante de l'ertugliflozine est l'O-glucurono-conjugaison, régie par les enzymes UGT1A9 et UGT2B7, en deux dérivés glucuronides qui sont inactifs sur le plan pharmacologique à des concentrations pertinentes d'un point de vue clinique. La transformation métabolique de l'ertugliflozine régie par le CYP (oxydation) est minime (12 %).

Élimination :

La clairance plasmatique systémique moyenne après l'administration d'une dose intraveineuse de 100 mcg était de 11,2 L/h. La demi-vie d'élimination moyenne chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant une fonction rénale normale a été estimée à 16,6 heures d'après l'analyse pharmacocinétique de population. Après l'administration orale à des sujets en bonne santé d'une solution d'ertugliflozine marquée au ¹⁴C, environ 40,9 % et 50,2 % de la radioactivité liée au médicament a été retrouvée dans les fèces et dans l'urine, respectivement. Seulement 1,5 % de la dose administrée a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine et 33,8 %, dans les fèces, ce qui est probablement dû à l'excrétion biliaire des métabolites glucuronoconjugués et à l'hydrolyse subséquente en la molécule mère.

Populations et situations particulières

Enfants : Aucune étude n'a été réalisée avec STEGLATRO™ chez les enfants.

Personnes âgées : D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine. En ce qui concerne les âges de 45 ans et plus et de moins de 55 ans pour les doses d'ertugliflozine de 5 mg et 15 mg une fois par jour, l'ASC_T médiane a varié de moins de 14 % pour tous les autres âges (moins de 45 ans et plus de 55 ans). Cependant, dans l'ensemble des études cliniques, la fréquence des effets indésirables liés à la déplétion volumique était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes traités avec STEGLATRO™ (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Sexe : D'après une analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a pas d'effet clinique important sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine. La moyenne géométrique de l'exposition était 4 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes, sans toutefois être jugée pertinente sur le plan clinique.

Origine ethnique : D'après une analyse pharmacocinétique de population, la race n'a pas d'effet clinique marqué sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine. La moyenne géométrique de l'exposition chez les patients afro-américains était comparable à celle observée chez les patients de race blanche. La moyenne géométrique de l'exposition était 7 % plus faible chez les patients asiatiques que chez les patients de race blanche lorsqu'ils ont été appariés en fonction de covariables comme les valeurs initiales du poids corporel et du DFG_e, et n'a pas été jugée pertinente sur le plan clinique.

Insuffisance hépatique : L'insuffisance hépatique modérée (établie d'après la classification de Child-Pugh) n'a pas entraîné une exposition accrue à l'ertugliflozine. L'ASC de l'ertugliflozine a diminué d'environ 13 % et la C_{max}, d'environ 21 %, comparativement à des sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette diminution de l'exposition à l'ertugliflozine n'est pas considérée comme importante sur le plan clinique. On ne dispose pas de données cliniques sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). La liaison aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine n'était pas altérée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée.

Insuffisance rénale : Lors d'une étude de pharmacologie clinique de phase I menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (déterminée en fonction du DFG_e), l'ASC de l'ertugliflozine, après l'administration d'une dose unique de 15 mg de STEGLATRO™, a augmenté en moyenne de 1,6 fois, 1,7 fois et 1,6 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. La C_{max} a augmenté de 1,4 fois chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et a diminué de 0,1 fois chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave. Ces augmentations de l'ASC de l'ertugliflozine et ces variations de la C_{max} ne sont pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique. Par contre, plus l'atteinte rénale était grave, plus l'excrétion urinaire du glucose sur une période de 24 heures était faible (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La liaison aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine n'était pas altérée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Obésité : D'après une analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel n'a pas d'effet clinique marqué sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine. En ce qui concerne le poids médian approximatif (85 kg), on a estimé que le poids corporel variant de 59,5 kg à 123 kg (représentant le cinquième et le 95^e percentile des poids observés) était associé à une variation de l'ASC_{tau} d'au plus 31 %, qui n'a pas été jugée pertinente sur le plan clinique.

Polymorphisme génétique : D'après les résultats d'une analyse des valeurs regroupées de l'ASC provenant de 20 études de phase I visant à évaluer l'effet du génotype UGT1A9 sur les paramètres pharmacocinétiques de STEGLATRO™, l'effet des variantes alléliques d'UGT1A9 sur l'ASC de l'ertugliflozine était de ±10 % du type sauvage et n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique.

11 STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Entreposer à une température se situant entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

STEGLATRO™ contient de l'ertugliflozine (sous la forme d'ertugliflozine co-cristallisée avec de l'acide L-pyroglutamique).

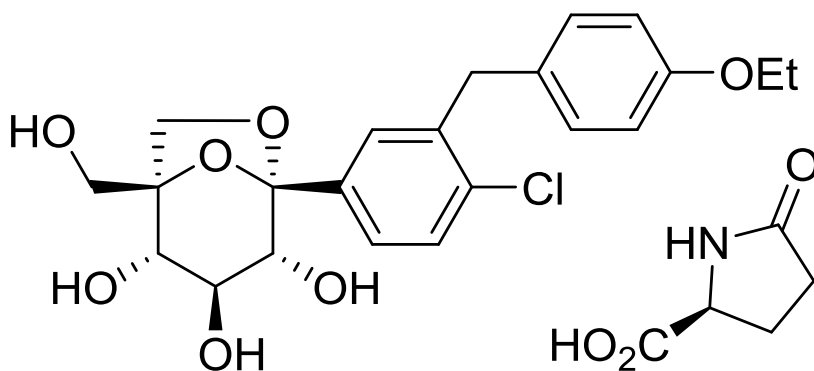
Dénomination commune : acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine

Nom chimique : (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-chloro-3-(4-éthoxybenzyl)phényl]-1-(hydroxyméthyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol, combiné avec de l'acide (2S)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylique

Formule moléculaire : $C_{22}H_{25}ClO_7$ (ertugliflozine) / $C_{22}H_{25}ClO_7$ avec $C_5H_7O_3$ (acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine)

Poids moléculaire : 436,88 daltons (ertugliflozine) / 566,00 daltons (acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'ertugliflozine est co-cristallisée avec de l'acide L-pyroglutamique pour donner une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. En raison de la dissociation rapide de l'acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine dans un milieu aqueux, la solubilité thermodynamique aqueuse de l'acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine ne peut être déterminée. Toutefois, en utilisant l'acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine comme source d'ertugliflozine, la solubilité de l'ertugliflozine dans de l'eau non tamponnée au pH de 5,5, dans un fluide gastrique simulé sans enzyme au pH de 1,2 et dans une solution physiologique avec tampon phosphate au pH de 6,5 s'est révélée être 0,76, 0,74 et 0,64 mg/mL, respectivement.

14 ÉTUDES CLINIQUES

STEGLATRO™ (comprimés d'ertugliflozine) a été étudié en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, notamment avec la metformine et avec l'association metformine et sitagliptine (inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4) chez des patients atteints de diabète de type 2. STEGLATRO™ a également été étudié chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée.

STEGLATRO™, en monothérapie ou comme traitement d'appoint à la metformine ou à l'association metformine et sitagliptine, a entraîné, après 26 semaines de traitement, une amélioration significative sur le plan clinique et statistique du taux d'HbA_{1c}. Dans le cadre d'une étude de 52 semaines, des réductions soutenues du taux d'HbA_{1c} ont été observées. Chez les patients atteints de diabète de type 2 traités avec STEGLATRO™, la réduction du taux d'HbA_{1c} était généralement similaire entre les sous-groupes définis selon l'âge, le sexe, la race, la région géographique, l'indice de masse corporelle (IMC) initial et la durée de la maladie.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée, le traitement avec STEGLATRO™ n'a entraîné aucune réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport au groupe placebo.

14.1 Protocole des études et données démographiques

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur des indications précises

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen, années (tranche d'âge)	Sexe (% M/F)
Monothérapie					
P003/1022	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg vs placebo Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 26 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 156 Ertugliflozine à 15 mg : 152 Placebo : 153	56,4 (23 à 87)	56,6/43,4
Traitement d'appoint à la metformine					
P007/1017	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg vs placebo Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 26 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 207 Ertugliflozine à 15 mg : 205 Placebo : 209	56,6 (24 à 79)	46,4/53,6

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen, années (tranche d'âge)	Sexe (% M/F)
P002/1013	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg ou Glimépiride ajusté à la hausse jusqu'à une dose maximale de 6 ou 8 mg/jour Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 52 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 448 Ertugliflozine à 15 mg : 441 Glimépiride : 437	58,2 (22 à 86)	48,5/51,5
Traitement d'appoint à l'association metformine et sitagliptine					
P006/1015	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg vs placebo Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 26 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 156 Ertugliflozine à 15 mg : 154 Placebo : 153	59,1 (34 à 84)	56,9/43,1
Étude au sein d'une population particulière					
P001/1016	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg vs placebo Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 26 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 158 Ertugliflozine à 15 mg : 156 Placebo : 154	67,3 (35 à 87)	49,5/50,5

14.2 Résultats des études

Monothérapie

L'efficacité de STEGLATRO™ en monothérapie a été évaluée lors d'une étude clinique de 26 semaines menée auprès de 461 patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais été traités et dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon adéquate (taux d'HbA_{1c} de 7 % à 10,5 %) avec un régime alimentaire et l'exercice.

Dans l'étude P003/1022, les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) pour recevoir une fois par jour STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg ou un placebo. Sur l'ensemble des patients répartis au hasard et traités, 22,8 % avaient au moins 65 ans et moins de 75 ans, tandis que 3,3 % avaient au moins 75 ans. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 33,0 kg/m², et 83,7 % des patients étaient de race blanche, avec une proportion plus faible d'Asiatiques (8,5 %), de Noirs (6,3 %) et d'autres races (1,5 %). Dans cette étude, la durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 5,0 ans.

Pour ce qui est du paramètre principal, le traitement avec STEGLATRO™ a entraîné, après 26 semaines, une amélioration du taux d'HbA_{1c} significative sur le plan statistique par rapport au placebo (voir le tableau 8).

Tableau 8 – Résultats après 26 semaines (ADLl)* d'une étude contrôlée par placebo évaluant STEGLATRO™ administré en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2

Paramètre d'efficacité	STEGLATRO™ à 5 mg	STEGLATRO™ à 15 mg	Placebo
N (EAI)	156	151	153
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Valeurs initiales (moyenne)	8,2	8,4	8,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-0,79	-0,96	0,20
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-0,99 [‡] (-1,22 à -0,76)	-1,16 [‡] (-1,39 à -0,93)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	28,2 [§]	35,8 [§]	13,1
N (EAI)	155	152	153
Glycémie à jeun (mmol/mL)			
Valeurs initiales (moyenne)	10,0	9,9	10,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-1,88	-2,41	0,03
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-1,92 [‡] (-2,37 à -1,46)	-2,44 [‡] (-2,90 à -1,98)	
N (EAI)	156	152	153
Poids corporel (kg)			
Valeurs initiales (moyenne)	94,0	90,6	94,2
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-3,18	-3,58	-1,42
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-1,76 [‡] (-2,57 à -0,95)	-2,16 [‡] (-2,98 à -1,34)	

* ADLl = analyse de données longitudinales limitée; EAI = ensemble d'analyse intégral; N = tous les patients répartis au hasard et traités, pour lesquels au moins une mesure du paramètre d'évaluation était disponible.

[†] Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement, du temps, d'un traitement antihyperglycémiant antérieur, de la valeur initiale du DFGc et de l'interaction temps-traitement.

[‡] p < 0,001, comparativement au placebo.

[§] p < 0,001, comparativement au placebo (d'après les comparaisons des rapports de cotes ajustés issues d'un modèle de régression logistique utilisant l'imputation multiple pour les valeurs des données manquantes).

Traitement d'appoint à la metformine

L'efficacité de STEGLATRO™ en association avec la metformine a été évaluée chez un total de 621 patients atteints de diabète de type 2 et dont la glycémie n'était pas bien maîtrisée (taux d'HbA_{1c} de 7 % à 10,5 %) avec la metformine employée seule (≥ 1 500 mg/jour pendant au moins 8 semaines).

Dans l'étude P007/1017, les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) pour recevoir STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg ou un placebo, administré une fois par jour comme adjuvant à un traitement de fond à base de metformine déjà en cours. Sur l'ensemble des patients répartis au hasard et traités, 15,0 % avaient au moins 65 ans et moins de 75 ans, tandis que 0,6 % avaient au moins 75 ans. L'IMC moyen était de 30,9 kg/m², et 66,2 % des patients étaient de race blanche, avec une proportion plus faible d'Asiatiques (16,1 %), de Noirs (10,3 %) et d'autres races (7,4 %). Dans cette étude, la durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 8,0 ans.

Pour ce qui est du paramètre principal, le traitement avec STEGLATRO™ a entraîné, après 26 semaines, une amélioration du taux d'HbA_{1c} significative sur le plan statistique par rapport au placebo (voir le tableau 9).

Tableau 9 – Résultats après 26 semaines (ADL)* d'une étude contrôlée par placebo évaluant STEGLATRO™ comme traitement d'appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	STEGLATRO™ à 5 mg	STEGLATRO™ à 15 mg	Placebo + Metformine
N (EAI)	207	205	209
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Valeurs initiales (moyenne)	8,1	8,1	8,2
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-0,73	-0,91	-0,03
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-0,70 [‡] (-0,87 à -0,53)	-0,88 [‡] (-1,05 à -0,71)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	35,3 [§]	40,0 [§]	15,8
N (EAI)	207	205	209
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeurs initiales (moyenne)	9,3	9,3	9,4
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-1,53	-2,17	-0,05
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-1,48 [‡] (-1,83 à -1,14)	-2,12 [‡] (-2,47 à -1,78)	
N (EAI)	207	205	209
Poids corporel (kg)			
Valeurs initiales (moyenne)	84,9	85,3	84,5
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-3,01	-2,93	-1,33
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-1,67 [‡] (-2,24 à -1,11)	-1,60 [‡] (-2,16 à -1,03)	

* ADL = analyse de données longitudinales limitée; EAI = ensemble d'analyse intégral; N = tous les patients répartis au hasard et traités, pour lesquels au moins une mesure du paramètre d'évaluation était disponible.

[†] Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement, du temps, d'un traitement antihyperglycémiant antérieur (metformine en monothérapie ou en association avec un autre AHA), de la valeur initiale du DFG_e (variable continue), de la strate de randomisation en fonction du statut ménopausique (hommes, femmes non ménopausées, femmes en périménopause ou ménopausées depuis moins de ≥3 ans, femmes ménopausées depuis 3 ans ou plus) et de l'interaction temps-traitement.

[‡] p < 0,001, comparativement au placebo.

[§] p < 0,001, comparativement au placebo (d'après les comparaisons des rapports de cotes ajustés issues d'un modèle de régression logistique utilisant l'imputation multiple pour les valeurs des données manquantes).

En ce qui a trait à la tension artérielle systolique, d'importantes réductions sur le plan statistique ($p < 0,001$) ont été observées avec STEGLATRO™ à raison de 5 mg et de 15 mg, soit - 3,3 mmHg et -3,8 mmHg, respectivement, comparativement au placebo.

Traitement d'appoint à la metformine –

Étude contrôlée par comparateur actif évaluant STEGLATRO™ par rapport au glimépiride

L'efficacité de STEGLATRO™ en association avec la metformine a été évaluée chez un total de 1 326 patients atteints de diabète de type 2 et dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon adéquate (taux d'HbA_{1c} de 7 % à 9 %) avec la metformine employée seule.

Dans l'étude P002/1013, ces patients, qui recevaient déjà une monothérapie avec la metformine ($\geq 1\,500$ mg/jour pendant au moins 8 semaines), ont été répartis au hasard (1:1:1) pour recevoir STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg ou le glimépiride, administré une fois par jour comme adjuvant au traitement de fond déjà en cours avec la metformine. Le glimépiride a été instauré à raison de 1 mg/jour, puis il a été soit ajusté à la hausse jusqu'à une dose maximale de 6 ou 8 mg/jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée, soit ajusté à la baisse afin d'éviter ou de contrer l'hypoglycémie. La dose quotidienne moyenne de glimépiride était de 3 mg. Sur l'ensemble des patients répartis au hasard et traités, 21,6 % avaient au moins 65 ans et moins de 75 ans, tandis que 3,8 % avaient au moins 75 ans. L'IMC moyen était de 31,4 kg/m², et 72,9 % des patients étaient de race blanche, avec une proportion plus faible d'Asiatiques (18,0 %), de Noirs (4,6 %) et d'autres races (4,5 %). Dans cette étude, la durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 7,5 ans.

Pour ce qui est du paramètre principal, seul le traitement avec STEGLATRO™ à 15 mg par jour était non inférieur au glimépiride après 52 semaines de traitement (voir le tableau 10).

Tableau 10 – Résultats après 52 semaines (ADLI)* d’une étude contrôlée par comparateur actif évaluant STEGLATRO™ par rapport au glimépiride comme traitement d’appoint à la metformine

Paramètre d’efficacité	STEGLATRO™ à 5 mg	STEGLATRO™ à 15 mg	Glimépiride + Metformine
N (EAI)	448	440	437
Taux d’HbA_{1c} (%)			
Valeurs initiales (moyenne)	7,8	7,8	7,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-0,56	-0,64	-0,74
Différence par rapport au glimépiride (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	0,18 (0,06 à 0,30)	0,10 [‡] (-0,02 à 0,22)	
Patients (%) ayant atteint un taux d’HbA_{1c} < 7 %**	34,4	38,0	43,5
N (EAI)	448	440	437
Poids corporel (kg)			
Valeurs initiales (moyenne)	87,9	85,6	86,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-2,96	-3,38	0,91
Différence par rapport au glimépiride (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-3,87 (-4,36 à -3,38)	-4,29 [§] (-4,77 à -3,80)	

* ADLI = analyse de données longitudinales limitée; EAI = ensemble d’analyse intégral; N = tous les patients répartis au hasard et traités, pour lesquels au moins une mesure du paramètre d’évaluation était disponible.

** Aucun test statistique pour ce paramètre n’a été inclus pour la multiplicité.

[†] Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement, du temps, de l’antihyperglycémiant antérieur (en monothérapie ou en bithérapie), de la valeur initiale du DFG_e (continu) et de l’interaction temps-traitement. Le temps a été traité comme une variable nominale.

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

[§] p < 0,001, comparativement au glimépiride.

STEGLATRO™ comme traitement d’appoint à l’association metformine et sitagliptine

L’efficacité de STEGLATRO™ comme traitement d’appoint à l’association metformine et sitagliptine a été évaluée chez un total de 463 patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n’était pas maîtrisée de façon adéquate (taux d’HbA_{1c} de 7 % à 10,5 %) avec l’association metformine (≥ 1 500 mg/jour pendant au moins 8 semaines) et sitagliptine à 100 mg, administrée une fois par jour.

Dans l’étude P006/1015, les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) pour recevoir STEGLATRO™ à 5 mg, STEGLATRO™ à 15 mg ou un placebo, administré une fois par jour comme adjuvant à un traitement de fond déjà en cours associant la metformine et la sitagliptine. Sur l’ensemble des patients répartis au hasard et traités, 27,1 % avaient au moins 65 ans et moins de 75 ans, tandis que 2,8 % avaient au moins 75 ans. L’IMC moyen était de 30,8 kg/m², et 72,9 % des patients étaient de race blanche, avec une proportion plus faible d’Asiatiques (20,3 %), de Noirs (1,9 %) et d’autres races (4,8 %). Dans cette étude, la durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 9,5 ans.

Pour ce qui est du paramètre principal, le traitement avec STEGLATRO™ a entraîné, après 26 semaines, une amélioration du taux d’HbA_{1c} significative sur le plan statistique par rapport au placebo (voir le tableau 11).

Tableau 11 – Résultats d’une étude de 26 semaines (ADL)* contrôlée par placebo évaluant STEGLATRO™ comme traitement d’appoint à l’association metformine et sitagliptine

Paramètre d’efficacité	STEGLATRO™ à 5 mg	STEGLATRO™ à 15 mg	Placebo + Metformine/ Sitagliptine
N (EAI)	156	153	153
Taux d’HbA_{1c} (%)			
Valeurs initiales (moyenne)	8,1	8,0	8,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-0,78	-0,86	-0,09
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-0,69 [‡] (-0,87 à -0,50)	-0,76 [‡] (-0,95 à -0,58)	
Patients (%) ayant atteint un taux d’HbA_{1c} < 7 %	32,1 [§]	39,9 [§]	17,0
N (EAI)	156	153	156
Glycémie à jeun (mmol/mL)			
Valeurs initiales (moyenne)	9,3	9,5	9,4
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-1,49	-1,83	-0,10
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-1,40 [‡] (-1,82 à -0,97)	-1,74 [‡] (-2,16 à -1,31)	
N (EAI)	156	153	156
Poids corporel (kg)			
Valeurs initiales (moyenne)	87,6	86,6	86,5
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés [†])	-3,35	-3,04	-1,32
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés [†] , IC à 95 %)	-2,03 [‡] (-2,65 à -1,40)	-1,72 [‡] (-2,35 à -1,09)	

* ADL = analyse de données longitudinales limitée; EAI = ensemble d’analyse intégral; N = tous les patients répartis au hasard et traités, pour lesquels au moins une mesure du paramètre d’évaluation était disponible.

[†] Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement, du temps et d’un traitement antihyperglycémiant antérieur.

[‡] p < 0,001, comparativement au placebo.

[§] p < 0,001, comparativement au placebo (d’après les comparaisons des rapports de cotes ajustés issues d’un modèle de régression logistique utilisant l’imputation multiple pour les valeurs des données manquantes).

En ce qui a trait à la tension artérielle systolique, d’importantes réductions sur le plan statistique (p < 0,001) ont été observées avec STEGLATRO™ à raison de 5 mg et de 15 mg, soit - 3,7 mmHg et -4,3 mmHg, respectivement, comparativement au placebo.

Étude au sein d’une population particulière

Utilisation chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée

L’efficacité de STEGLATRO™ a été évaluée dans le cadre d’une étude distincte spécifiquement consacrée aux patients diabétiques atteints d’insuffisance rénale modérée (468 patients présentant un DFGe égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et inférieur à 60 mL/min/1,73 m²).

Dans le cadre de l’étude P001/1016, parmi les patients exposés à STEGLATRO™ (5 mg ou 15 mg), 202 présentaient un DFGe de 45 mL/min/1,73 m² à moins de 60 mL/min/1,73 m² et 111 présentaient un DFGe de 30 mL/min/1,73 m² à moins de 45 mL/min/1,73 m².

Dans cette étude, STEGLATRO™ ne s'est pas révélé efficace. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, l'écart entre les réductions du taux d'HbA_{1c} observées du début de l'étude à la semaine 26 entre le placebo et STEGLATRO™ à 5 mg ou à 15 mg n'était pas significatif.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Des doses uniques d'ertugliflozine de 5 à 50 mg/kg (environ 180 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 15 mg/jour chez l'humain, d'après les comparaisons des ASC) ont été bien tolérées chez des beagles mâles et femelles. Cependant la dose de 500 mg/kg a provoqué des vomissements.

Toxicité chronique

Des études de toxicité à doses répétées ont été menées chez la souris, le rat et le chien pendant des périodes allant jusqu'à 13, 26 et 39 semaines, respectivement. Les signes de toxicité considérés comme des effets nocifs ont généralement été observés à des expositions égales ou supérieures à 47 fois l'exposition chez l'humain (ASC) à la dose maximale recommandée de 15 mg/jour chez l'humain. La plupart des effets toxiques concordaient avec la pharmacologie liée à l'excrétion urinaire du glucose et comprenaient la perte de poids et de tissu adipeux, l'augmentation de la consommation alimentaire, la diarrhée, la déshydratation, la baisse de la glycémie et l'élévation d'autres paramètres sériques traduisant un métabolisme accru des protéines, une gluconéogenèse, un déséquilibre électrolytique et des modifications urinaires telles que la polyurie, la glycosurie et la calciurie. Les altérations microscopiques liées à la glycosurie ou à la calciurie, observées seulement chez les rongeurs, incluaient une dilatation des tubules rénaux, une hypertrophie de la zone glomérulée des glandes surrénales (rats), une minéralisation tubulaire rénale (rats) et une augmentation de l'os trabéculaire (rats). La plupart de ces altérations s'étaient résorbées ou montraient des signes de retour à un état normal après la période de récupération de huit semaines sans traitement; toutefois, le nombre de cas de minéralisation tubulaire rénale est demeuré élevé chez les mâles à la fin de la période de récupération. Aucun signe nocif de toxicité n'a été observé chez le chien à une exposition correspondant à 379 fois l'exposition chez l'humain (ASC) à la dose maximale recommandée de 15 mg/jour chez l'humain.

Carcinogénèse

Lors de l'étude de 2 ans sur la carcinogénèse chez la souris, l'ertugliflozine a été administrée par gavage à des doses de 5, 15 et 40 mg/kg/jour. Aucun phénomène néoplasique lié à l'administration d'ertugliflozine n'a été observé à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (approximativement 41 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 15 mg/jour chez l'humain, d'après les ASC). Lors de l'étude de 2 ans sur la carcinogénèse chez le rat, l'ertugliflozine a été administrée par gavage à des doses de 1,5, 5 et 15 mg/kg/jour. Les phénomènes néoplasiques liés à l'administration d'ertugliflozine qui ont été observés à la dose de 15 mg/kg/jour comprenaient une fréquence accrue du phéochromocytome bénin de la médullosurrénale chez les rats mâles. Ce résultat pourrait être lié à une malabsorption des glucides causant une altération de l'homéostasie du calcium, qui a été associée au développement d'un phéochromocytome chez le rat; la pertinence de ce résultat n'a pas été établie chez l'humain. La dose sans effet d'induction d'une néoplasie était de 5 mg/kg/jour (approximativement 16 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 15 mg/jour chez l'humain).

Mutagenèse

L'ertugliflozine n'a pas entraîné d'effet mutagène ou clastogène, ni avec ni sans activation métabolique, lors de l'épreuve de mutation inverse bactérienne, de l'épreuve d'anomalies cytogénétiques *in vitro* (lymphocytes humains) et de l'épreuve du micronucleus *in vivo* chez le rat.

Études sur la reproduction et le développement

Reproduction

Lors de l'étude sur la fécondité et le développement de l'embryon chez le rat, des rats mâles et femelles ont reçu des doses d'ertugliflozine de 5, 25 et 250 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fécondité n'a été observé avec la dose de 250 mg/kg/jour (approximativement 386 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 15 mg/jour chez l'humain, d'après les comparaisons des ASC).

Développement

Lors d'études sur le développement de l'embryon et du fœtus, l'ertugliflozine (à raison de 50, 100 et 250 mg/kg/jour) a été administrée à des rates par voie orale du 6^e jour au 17^e jour de la gestation, ainsi qu'à des lapines du 7^e jour au 19^e jour de la gestation. L'ertugliflozine n'a pas eu d'effet défavorable sur les paramètres du développement chez les rats et les lapins dont la mère avait été exposée à des doses équivalant à 239 fois et à 1 069 fois l'exposition humaine à la dose clinique maximale recommandée de 15 mg/jour (d'après les ASC), respectivement. Chez le rat, la posologie toxique pour la mère (250 mg/kg/jour) et une exposition maternelle équivalant à 510 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée de 15 mg/jour ont été associées à une plus faible viabilité des fœtus, à une diminution du poids corporel des mères, à une fréquence plus élevée de malformations viscérales (communication interventriculaire membraneuse) et à des anomalies squelettiques. Lors de l'étude sur le développement prénatal et postnatal, une altération de la croissance et du développement postnataux a été observée chez les rats dont la mère avait reçu de l'ertugliflozine du 6^e jour de la gestation au 21^e jour de la lactation, à raison d'au moins 100 mg/kg/jour (exposition estimée à 239 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée de 15 mg/jour, d'après les ASC).

L'administration à de jeunes rats de doses orales d'ertugliflozine égales ou supérieures à 5 mg/kg (13 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique maximale de 15 mg/jour, d'après les ASC), du 21^e jour au 90^e jour après la naissance, a entraîné une augmentation du poids des reins, une dilatation des tubules rénaux et des bassinets ainsi qu'une minéralisation des reins. Ces effets ne sont pas complètement disparus pendant la période de récupération de 1 mois. Après la période de récupération de 4 semaines sans administration d'ertugliflozine, aucune amélioration de la minéralisation des reins n'a été constatée. Ces effets se sont produits lors de l'exposition au médicament pendant des périodes chez le rat qui correspondent à la fin du second et au troisième trimestre du développement des reins chez l'humain. Des effets similaires ont été observés chez des souris et des rats adultes.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR VOUS ASSURER D'UNE UTILISATION
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

** Steglatro™**
comprimés d'ertugliflozine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Steglatro™ et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Steglatro™.

Mises en garde et précautions importantes

Une **acidocétose diabétique** peut survenir pendant le traitement avec Steglatro™. Il s'agit d'une affection grave et potentiellement mortelle, c'est-à-dire que dans certains cas l'**acidocétose diabétique** peut causer la mort. Cette affection requiert des soins urgents en milieu hospitalier. L'**acidocétose diabétique** peut survenir chez les diabétiques dont la glycémie (taux de sucre dans le sang) est normale ou élevée. En cas d'**acidocétose diabétique**, l'organisme produit de grandes quantités de corps cétoniques, des acides qui se trouvent dans le sang. Une telle situation survient lorsque l'organisme ne parvient pas à produire suffisamment d'insuline.

Obtenez d'urgence une assistance médicale et **cessez immédiatement de prendre Steglatro™** si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes d'**acidocétose diabétique**, et ce, même si votre glycémie est normale. Les symptômes d'acidocétose diabétique sont les suivants : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac et perte d'appétit. La confusion, la soif, une fatigue ou une somnolence inhabituelle ainsi qu'un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur sucrée de l'haleine peuvent également être remarqués. Votre urine ou votre transpiration peut avoir une odeur différente.

Ne prenez pas Steglatro™ si vous êtes atteint de diabète de type 1, une maladie dans laquelle l'organisme ne produit pas d'insuline.

Ne prenez pas Steglatro™ si vous avez déjà eu une **acidocétose diabétique**.

Pourquoi Steglatro™ est-il utilisé?

Steglatro™ est utilisé en plus d'un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer la glycémie (taux de sucre dans le sang) des patients atteints de diabète de type 2.

Steglatro™ peut être utilisé :

- seul, si vous ne pouvez pas prendre de metformine,
- avec la metformine,
- avec la metformine et la sitagliptine.

Comment Steglatro™ agit-il?

Steglatro™ aide à éliminer le sucre présent dans l'organisme par les urines. Il réduit ainsi la quantité de sucre dans le sang.

Quels sont les ingrédients de Steglatro™?

- Ingrédient médicamenteux : ertugliflozine (sous la forme d'ertugliflozine co-cristallisée avec de l'acide L-pyroglutamique).
- Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et triacétine.

Steglatro™ est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Comprimés : 5 mg et 15 mg d'ertugliflozine.

Ne prenez pas Steglatro™ si :

- vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients.
- vous présentez une maladie rénale grave ou au stade terminal, ou si vous êtes sous dialyse. Si vous présentez des problèmes rénaux d'intensité modérée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Steglatro™.
- vous êtes atteint d'une maladie grave du foie.
- vous avez subi une perte de liquides organiques pour toute raison. Ceci pourrait survenir parce que vous avez été exposé à une chaleur excessive, êtes déshydraté, avez des vomissements ou de la diarrhée. Cela peut être attribuable à une moins grande consommation de liquides en raison d'une maladie ou d'un jeûne.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si Steglatro™ peut faire du tort à votre bébé. Si vous êtes enceinte, demandez à votre médecin de vous conseiller sur la meilleure façon de contrôler votre taux de sucre pendant votre grossesse.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si Steglatro™ est excrété dans le lait maternel. Consultez votre médecin si vous souhaitez allaiter.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Steglatro™, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour vous assurer de la bonne utilisation du médicament. Signalez tout problème de santé que vous pourriez avoir à votre professionnel de la santé, notamment :

- si vous avez plus de 65 ans;
- si vous souffrez de troubles rénaux;
- si vous souffrez de troubles du foie;
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'une maladie du cœur;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous prenez un médicament contre l'hypertension (haute pression);
- si vous prenez un médicament de la classe des diurétiques (les diurétiques sont utilisés pour éliminer l'excès d'eau dans le corps);
- si vous avez une intolérance à certains sucres du lait (les comprimés de Steglatro™ contiennent du lactose);
- si vous souffrez d'infections urinaires à répétition;

- si vous présentez un plus grand risque d'**acidocétose diabétique**, c'est-à-dire si :
 - vous êtes déshydraté ou avez des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration excessifs;
 - vous avez un régime alimentaire très faible en glucides;
 - vous consommez beaucoup d'alcool;
 - vous avez ou avez déjà eu des problèmes de pancréas (notamment, une pancréatite ou une opération au pancréas);
 - vous êtes hospitalisé pour une chirurgie lourde, une infection grave ou une maladie grave d'apparition soudaine;
 - vous avez déjà souffert d'**acidocétose diabétique**;
- si vous présentez un plus grand risque d'**amputation d'un membre inférieur**, c'est-à-dire si :
 - vous avez déjà subi une amputation;
 - vous avez des vaisseaux sanguins bloqués ou rétrécis, particulièrement dans une jambe;
 - vous souffrez de neuropathie (lésion des nerfs) dans la jambe; sensation de picotements ou d'engourdissements dans les mains et les pieds;
 - vous souffrez d'ulcères ou de plaies douloureuses au pied (syndrome que l'on appelle le pied diabétique);
 - vous avez une infection d'un membre inférieur;
 - vous êtes déshydraté; n'oubliez pas de boire souvent et de recevoir régulièrement des soins pour vos pieds, cela peut contribuer à éviter les amputations. Demandez conseil auprès de votre médecin.

Autres mises en garde à connaître

- Steglatro™ n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.
- Steglatro™ peut augmenter votre taux de LDL-C, qu'on appelle parfois le « mauvais cholestérol » (un type de gras présent dans le sang).
- Steglatro™ augmente le risque d'infection à levures du pénis ou du vagin. Ces infections sont plus probables chez les personnes qui ont déjà eu des infections à levures. Elles sont également plus fréquentes chez les hommes non circoncis. De rares cas de phimosis (une affection dans laquelle il n'est pas possible de dégager complètement le gland du pénis de la peau qui le recouvre) ont été signalés; une circoncision a parfois été effectuée.
- Steglatro™ peut causer des anomalies dans le fonctionnement de vos reins.

Conduite d'un véhicule ou manipulation de machines : En raison de Steglatro™, vous pourriez vous sentir étourdi (sensation de tête légère) ou faible. Abstenez-vous de conduire un véhicule ou de manipuler des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament agit sur vous.

Informez votre professionnel de la santé au sujet de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Si vous commencez à prendre un nouveau médicament, informez-en votre professionnel de la santé.

Steglatro™ peut interagir avec les produits suivants :

- diurétiques, ou médicaments qui éliminent l'eau (ils sont utilisés pour éliminer la quantité excessive d'eau dans le corps);
- les médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle.

Informez votre professionnel de la santé si vous prenez des médicaments pour abaisser votre glycémie (taux de sucre dans le sang). Des exemples de ces médicaments sont le glyburide, le gliclazide et le glimépiride (des médicaments de la classe des sulfonyles) ou l'insuline. Si vous prenez Steglatro™ en même temps qu'un de ces médicaments, votre risque d'avoir une **hypoglycémie**, c'est-à-dire une baisse du taux de sucre dans le sang, est plus élevé. Steglatro™ n'est pas approuvé pour être utilisé en même temps que ces médicaments.

Comment prendre Steglatro™ :

Suivez les directives de votre médecin.

- Prenez Steglatro™ une fois par jour, le matin;
- par la bouche;
- avec ou sans nourriture.

Dose habituelle chez les adultes : un comprimé par jour.

La dose initiale habituelle est de un comprimé de 5 mg tous les jours. Votre médecin pourrait augmenter votre dose en vous prescrivant un comprimé de 15 mg par jour pour mieux maîtriser votre glycémie (taux de sucre dans le sang).

Dose excessive :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de Steglatro™, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli à moins qu'il soit le moment de prendre la dose suivante; ne prenez alors que la dose suivante, comme d'habitude.
- Ne prenez pas deux doses de Steglatro™ le même jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Steglatro™?

En prenant Steglatro™, vous pourriez présenter d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans le présent dépliant, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, on compte :

- une soif inhabituelle;
- des démangeaisons vaginales;
- des symptômes urinaires (y compris un besoin d'uriner plus souvent, en plus grandes quantités et durant la nuit), même si vous vous sentez généralement bien;
- maux de tête.

Steglatro™ produira des résultats positifs aux tests de glycosurie (glucose dans l'urine). Une autre méthode doit être utilisée pour surveiller votre diabète.

Steglatro™ peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin pourrait effectuer des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre Steglatro™ et pendant que vous le prenez. Ces analyses pourraient permettre de vérifier votre glycémie (taux de sucre dans le sang), votre taux de cholestérol (gras dans le sang), le fonctionnement de votre foie, la quantité de globules rouges dans votre sang et le fonctionnement de vos reins. Votre médecin décidera à quels moments il faudra faire des analyses de sang et interprètera les résultats de ces analyses.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENTS			
Infections des organes génitaux – Infection vaginale à levures : démangeaisons importantes, sensation de brûlure, douleur, irritation ou écoulement blanchâtre ou grisâtre d’une texture semblable à du fromage cottage.	X		
FRÉQUENTS			
Déplétion volumique (déshydratation, c’est-à-dire que votre organisme perd trop d’eau) : bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements, besoin moins fréquent d’uriner que d’habitude, soif.		X	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : tremblements, transpiration, rythme cardiaque rapide, changement de la vision, faim, maux de tête et changements d’humeur.		X	
Infections des organes génitaux – Infection à levures du pénis : rougeur, enflure ou démangeaisons du gland du pénis; écoulement grumeleux et épais sous le prépuce (peau qui recouvre le gland) accompagné d’une mauvaise odeur; difficulté à rétracter le prépuce; douleur au moment d’uriner ou pendant les relations sexuelles.	X		
PEU FRÉQUENTS			
Infection urinaire : sensation de brûlure au moment d’uriner, douleur au bassin ou dans le milieu du dos, besoin plus fréquent d’uriner.		X	
Atteinte rénale aiguë : douleur en urinant, besoins urgents et fréquents d’uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frissons, urines opaques ou qui dégagent une mauvaise odeur, présence de sang dans les urines.			X
Problèmes aux reins : vous ne vous sentez pas bien et vous remarquez un quelconque changement dans la quantité ou la couleur des urines (pâles ou foncées) ainsi que dans la fréquence à laquelle vous urinez.		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement et sensation de tête légère qui peuvent survenir quand vous passez de la position couchée, à la position assise, puis à la position debout et lorsque vous commencez à prendre Steglatro™.		X	
Possibilité de devoir subir une amputation d'un membre inférieur : apparition d'une nouvelle douleur aux pieds, aux orteils ou aux jambes, nouvelle douleur ou sensibilité dans un os en particulier, avec rougeur; plaies ou ulcères qui ne guérissent pas; peau glacée brunâtre/noire.		X	
RARES			
Acidocétose diabétique : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, perte d'appétit, confusion, soif, fatigue ou somnolence inhabituelle, goût sucré ou métallique dans la bouche, odeur sucrée de l'haleine ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			X

Si vous présentez un symptôme inconfortant ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à une température de 15 °C à 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Conservez Steglatro™ hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Steglatro™ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à Steglatro™, veuillez composer le 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 8 mai 2018

™ Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2018 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.