

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

 **STEGLUJAN™**

comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine
5 mg/100 mg et 15 mg/100 mg
comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine),
pour administration orale

Code ATC : A10BD24

Association composée d'hypoglycémifiants oraux

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

Date de préparation :
le 24 mai 2019

Numéro de la demande : 224047

CHANGEMENTS IMPORTANTS APPORTÉS RÉCEMMENT AUX INDICATIONS

Posologie et administration (4)

(Date d'approbation 05-2019)

Mises en garde et précautions (7)

(Date d'approbation 05-2019)

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.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 2 %).....	21
8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques et autres données quantitatives.....	21
8.5 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (enfants).....	23
8.6 Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit.....	24

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1	Aperçu	24
9.2	Interactions médicament-médicament.....	25
9.3	Interactions médicament-aliment	29
9.4	Interactions médicament-herbe médicinale.....	29
9.5	Effets du médicament sur les constantes biologiques	29
9.6	Effets du médicament sur le style de vie.....	29
10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1	Mode d’action	30
10.2	Pharmacodynamie	31
10.3	Pharmacocinétique	33
11	STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	39
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	40
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
14	ÉTUDES CLINIQUES	41
14.1	Protocole des études et données démographiques.....	41
14.2	Résultats des études.....	42
15	MICROBIOLOGIE	45
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	45
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	50
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Remarque : pour plus d'information sur l'ertugliflozine et le phosphate de sitagliptine, consultez la monographie respective de chacun des produits.

1 INDICATIONS

STEGLUJAN™ (comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine) est indiqué en association avec la metformine comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer la maîtrise glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 :

- si le diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine et de la sitagliptine, ou
- si le patient est déjà traité avec la metformine, la sitagliptine et l'ertugliflozine pris séparément.

Voir la section [ÉTUDES CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : STEGLUJAN™ doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Les données tirées d'études cliniques portent à croire que l'utilisation de l'ertugliflozine 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](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

STEGLUJAN™ est contre-indiqué chez :

- les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité à STEGLUJAN™, à l'ertugliflozine, à la sitagliptine ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)) [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 rénal 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. 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 STEGLUJAN™ 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.
- STEGLUJAN™ ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique, ni chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- STEGLUJAN™ 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 : STEGLUJAN™ 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 leur administration concomitante (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose de départ recommandée de STEGLUJAN™ est de 5 mg d'ertugliflozine/100 mg de sitagliptine une fois par jour, à prendre le matin, avec ou sans nourriture. Chez les patients qui tolèrent bien STEGLUJAN™ 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 d'ertugliflozine/100 mg de sitagliptine une fois par jour.

Pour les patients prenant de l'ertugliflozine dont le traitement est remplacé par STEGLUJAN™, la dose d'ertugliflozine doit rester la même.

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

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de STEGLUJAN™ ou de ses composants individuels 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 STEGLUJAN™ n'est recommandé 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. Étant donné qu'une altération de la fonction rénale peut survenir après l'instauration du traitement avec l'ertugliflozine et que la sitagliptine est reconnue pour être en grande partie excrétée par les reins, il faut user de prudence dans le choix de la posologie chez les personnes âgées de 65 ans ou plus (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance rénale : L'efficacité de STEGLUJAN™ diminue à mesure que la fonction rénale se détériore (voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)). La fonction rénale doit être évaluée avant de commencer le traitement avec STEGLUJAN™, 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 DFGe s'abaisse au-dessous de 60 mL/min/1,73 m² (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

STEGLUJAN™ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont le 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 (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il ne faut pas instaurer un traitement avec STEGLUJAN™ chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m². L'utilisation de STEGLUJAN™ est déconseillée chez les patients dont le DFGe est constamment inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Il faut cesser le traitement avec STEGLUJAN™ si le DFGe 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 STEGLUJAN™ n'est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique de STEGLUJAN™ n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de STEGLUJAN™ n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et n'est pas recommandée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.3 Administration

STEGLUJAN™ 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 STEGLUJAN™, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne faut pas prendre deux doses de STEGLUJAN™ 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 [y compris l'obtention d'un électrocardiogramme] et d'un traitement de soutien), selon l'état clinique du patient.

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement du surdosage avec STEGLUJAN™ (ertugliflozine et sitagliptine).

Ertugliflozine

L'élimination de l'ertugliflozine par hémodialyse n'a fait l'objet d'aucune étude.

Sitagliptine

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées menées auprès de sujets en bonne santé, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine étaient généralement bien tolérées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme significatifs sur le plan clinique, ont été observés dans le cadre d'une étude après l'administration d'une dose de 800 mg de sitagliptine (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des doses supérieures à 800 mg. Dans le cadre d'études de phase I avec des doses multiples, aucun effet indésirable clinique lié à la dose n'a été observé avec la sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à une dose de 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

La sitagliptine est peu dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose administrée a été éliminée lors d'une séance d'hémodialyse de trois à quatre heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée lorsque l'intervention est appropriée sur le plan clinique. On ignore si la sitagliptine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

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/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés 5 mg/100 mg*, 15 mg/100 mg*	cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde ferrosferrique/oxyde de fer noir, phosphate de calcium dibasique anhydre, stéarate de magnésium et stéaryl fumarate de sodium.

* Ertugliflozine (sous la forme d'acide L-pyroglytamique d'ertugliflozine)/sitagliptine (sous la forme de phosphate de sitagliptine)

STEGLUJAN™ (comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine) est offert dans les teneurs indiquées ci-dessous.

- Le comprimé de STEGLUJAN™ à 5 mg/100 mg est beige, en forme de larme et enrobé par film. Il porte l'inscription « 554 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 30.
- Le comprimé de STEGLUJAN™ à 15 mg/100 mg est brun, en forme de larme et enrobé par film. Il porte l'inscription « 555 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 30.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez 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 STEGLUJAN™ 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 :

Ertugliflozine

L'utilisation de STEGLUJAN™ est déconseillée chez les patients qui présentent une déplétion volumique. En raison de son mode d'action, l'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™, 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 STEGLUJAN™ (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 STEGLUJAN™ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et analyses de laboratoire](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Système endocrinien/métabolisme

Acidocétose diabétique (ACD) :

Ertugliflozine

STEGLUJAN™ 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 STEGLUJAN™.

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 rénal sodium-glucose de type 2 (SGLT-2); des cas ont également été observés lors d'études cliniques portant sur l'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™ (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 STEGLUJAN™ et procéder au dépistage de l'acidocétose diabétique.**

Il faut envisager d'interrompre le traitement avec STEGLUJAN™ 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 STEGLUJAN™ 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. STEGLUJAN™ doit être utilisé avec prudence chez ces patients qui doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Hypoglycémie : L'utilisation de STEGLUJAN™ 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) :

Ertugliflozine

Des augmentations du LDL-C liées à la dose sont observées avec l'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient d'instaurer une surveillance du taux de LDL-C chez les patients traités avec STEGLUJAN™ et de prescrire le traitement qui s'impose.

Appareil génito-urinaire

Mycoses génitales :

Ertugliflozine

L'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™, 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) :

Ertugliflozine

Des cas de pyélonéphrite ont été signalés lors d'études cliniques portant sur l'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™ (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 :

Ertugliflozine

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : L'utilisation de STEGLUJAN™ chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée.

Ertugliflozine

L'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™, n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Sitagliptine

L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et l'on ne dispose pas de données cliniques sur l'utilisation de la sitagliptine, un composant de STEGLUJAN™, chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Pancréatite :

Sitagliptine

Des cas de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale, ont été rapportés chez des patients recevant la sitagliptine, un composant de STEGLUJAN™. Lors d'une étude sur les effets cardiovasculaires à long terme (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ÉTUDES CLINIQUES](#)), deux décès confirmés attribuables à une pancréatite aiguë sont survenus chez des patients traités avec la sitagliptine, comparativement à aucun dans le groupe placebo. Après l'instauration d'un traitement avec STEGLUJAN™, on doit surveiller attentivement les patients à la recherche de signes ou de symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement au moyen de STEGLUJAN™ doit être immédiatement interrompu et une prise en charge adéquate doit être instaurée. Parmi les facteurs de risque de pancréatite, on compte les antécédents de pancréatite, de lithiase biliaire, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité :

Sitagliptine

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients traités avec la sitagliptine, un composant de STEGLUJAN™. Ces réactions comprennent l'anaphylaxie, l'angioedème et des maladies cutanées exfoliatrices, y compris le syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont survenues dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement au moyen de la sitagliptine, certains cas ayant été rapportés après la première dose. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser le traitement au moyen de STEGLUJAN™, examiner d'autres causes potentielles de cette réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Patients immunodéprimés :

Sitagliptine

Une diminution moyenne du nombre absolu de lymphocytes liée à la dose a été observée avec d'autres inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou prolongée, une numération lymphocytaire s'impose. L'effet de la sitagliptine, un composant de STEGLUJAN™, sur le nombre de lymphocytes chez les patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex., virus de l'immunodéficience humaine) est inconnu. Les patients immunodéprimés, par exemple ceux qui ont reçu une greffe d'organe ou un diagnostic de syndrome d'immunodéficience humaine, n'ont pas fait l'objet d'études dans le cadre du programme de développement clinique de la sitagliptine. Par conséquent, le profil d'efficacité et d'innocuité de la sitagliptine n'a pas été établi chez ces patients.

Amputation d'un membre inférieur

Ertugliflozine

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 l'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™ (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 STEGLUJAN™.

Avant d'instaurer un traitement avec STEGLUJAN™, 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 STEGLUJAN™ 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 STEGLUJAN™ si ces complications surviennent.

Surveillance et analyses de laboratoire

Glycémie et taux d'HbA_{1c} : La réponse au traitement avec STEGLUJAN™ 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 STEGLUJAN™ en raison d'une augmentation du taux de LDL-C proportionnelle à la dose observée lors du traitement avec STEGLUJAN™ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant de commencer le traitement avec STEGLUJAN™, puis être évaluée de façon périodique par la suite. Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m². STEGLUJAN™ 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](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut cesser le traitement avec STEGLUJAN™ 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 STEGLUJAN™ est déconseillée chez les patients qui présentent une déplétion volumique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Avant d'instaurer un traitement avec STEGLUJAN™, 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 STEGLUJAN™ (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 STEGLUJAN™. Une surveillance étroite de l'état volémique (p. ex., examen physique, mesures de la tension artérielle, analyses de laboratoire, y compris taux d'hématocrite, taux d'électrolytes sériques et tests de la fonction rénale) est recommandée chez ces patients. Une interruption temporaire du traitement avec STEGLUJAN™ doit être envisagée jusqu'à ce que la perte de liquide soit corrigée.

Fonction rénale

STEGLUJAN™ 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](#)).

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

Un traitement avec STEGLUJAN™ 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](#)).

Ertugliflozine

L'ertugliflozine 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 STEGLUJAN™, 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 l'ertugliflozine, 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](#)).

Des cas d'atteinte rénale aiguë ont été observés lors d'études cliniques portant sur l'ertugliflozine, un composant de STEGLUJAN™ (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 STEGLUJAN™, 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 [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA], anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]). Il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement avec STEGLUJAN™ 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 cas de survenue d'une atteinte rénale aiguë, il faut immédiatement cesser l'administration de STEGLUJAN™ et instaurer un traitement.

Sitagliptine

La sitagliptine est excrétée par les reins. Des effets indésirables liés à la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été observés au cours des études cliniques et pendant la période qui a suivi la commercialisation de la sitagliptine chez des patients avec ou sans facteurs de risque connus (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Peau

Sitagliptine

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques ont été observées chez les singes lors d'études de toxicologie non cliniques portant sur d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Les données sur les complications cutanées survenant chez les diabétiques avec la sitagliptine, un composant de STEGLUJAN™, sont limitées. Il est recommandé d'assurer une surveillance des troubles de la peau tout en poursuivant les soins de routine du patient diabétique.

Pemphigoïde bulleuse : Depuis la commercialisation du produit, des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été signalés avec l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4, y compris la sitagliptine, un composant de STEGLUJAN™. Dans les cas signalés, les patients se sont généralement rétablis avec un traitement immunosuppresseur à action locale ou générale et l'abandon de l'inhibiteur de la DPP-4. Il faut recommander aux patients de signaler l'apparition de vésicules ou de lésions érosives au cours d'un traitement au moyen de STEGLUJAN™. En cas de pemphigoïde bulleuse soupçonnée, il faut cesser le traitement avec STEGLUJAN™ et envisager une consultation avec un dermatologue pour un diagnostic et un traitement appropriés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

STEGLUJAN™ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de STEGLUJAN™ chez les femmes enceintes, ni aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur l'utilisation de STEGLUJAN™ ou de ses composants pris individuellement auprès de cette population. En cas de grossesse, on doit cesser le traitement avec STEGLUJAN™.

Ertugliflozine

D'après les résultats d'études menées chez les animaux, l'ertugliflozine pourrait nuire au développement et à la maturation des reins (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

STEGLUJAN™ ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent. Il n'existe aucune donnée quant à la présence de STEGLUJAN™ ou de ses composants pris individuellement dans le lait maternel humain ni quant à ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. L'ertugliflozine et la sitagliptine sont présentes dans le lait des rates qui allaitent.

Ertugliflozine

Selon les données sur l'ertugliflozine, puisque la maturation des reins chez l'humain se produit d'abord *in utero*, puis au cours des 2 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 STEGLUJAN™ était 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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Ertugliflozine

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 l'ertugliflozine 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 STEGLUJAN™ ait une efficacité antihyperglycémique réduite chez les patients âgés présentant une dysfonction rénale (voir [INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Sitagliptine

Dans les études cliniques, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. Bien que, selon ces études et d'autres données cliniques rapportées, aucune différence n'ait été décelée entre la réponse des personnes âgées et celle des sujets plus jeunes, les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale.

La fonction rénale devrait être évaluée chez les personnes âgées avant de commencer le traitement et de façon périodique par la suite (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Aucune étude clinique n'a été menée sur les comprimés STEGLUJAN™ (comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine). Dans le cadre d'études de biodisponibilité comparatives, la biodisponibilité de l'ertugliflozine et de la sitagliptine dans les comprimés STEGLUJAN™ s'est avérée comparable à celle des comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine administrés de façon concomitante (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Ertugliflozine et sitagliptine

L'évaluation de l'innocuité et de la tolérance incluait des analyses de données regroupées de deux études factorielles de phase III contrôlées par placebo. Au total, 796 adultes atteints de diabète de type 2 et traités avec de l'ertugliflozine (à 5 mg ou 15 mg) et de la sitagliptine (à 100 mg) en association avec de la metformine pendant une période maximale de 26 semaines (n = 399 sujets ont reçu 5 mg d'ertugliflozine/sitagliptine + metformine, n = 397 sujets ont reçu 15 mg d'ertugliflozine/sitagliptine + metformine).

Dans l'ensemble de ces données regroupées, l'effet indésirable le plus fréquent (> 1 %) était les mycoses génitales, tant chez la femme que chez l'homme. La fréquence des effets indésirables graves était de 3,3 % et de 1,8 % dans les groupes recevant 5 mg d'ertugliflozine/sitagliptine, et 15 mg d'ertugliflozine/sitagliptine, respectivement. Aucun effet indésirable n'a conduit à l'abandon du traitement chez plus d'un sujet dans chacun des groupes. Les effets indésirables survenus lors de ces études avaient une fréquence et une nature semblables à celles des effets indésirables observés avec l'ertugliflozine. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé lors des études incluant la sitagliptine par rapport aux trois études contrôlées par placebo portant sur l'ertugliflozine.

Ertugliflozine

En tout, 3 409 sujets atteints de diabète de type 2 ont été exposés à l'ertugliflozine dans le cadre de sept études cliniques de phase III visant à évaluer l'innocuité de l'ertugliflozine administrée seule 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 de ces données regroupées, l'effet indésirable le plus fréquemment signalé ($\geq 10\%$) 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.

Sitagliptine

La sitagliptine, en monothérapie ou en traitement d'association, a été généralement bien tolérée.

Les taux d'effets indésirables graves et d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques étaient généralement similaires entre la sitagliptine et le placebo. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les études avec la sitagliptine en monothérapie (contrôlées par placebo) ou comme traitement d'appoint étaient la rhinopharyngite et l'hypoglycémie.

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.

Les effets indésirables figurant au tableau 2 ont été signalés lors d'une étude contrôlée par placebo dans le cadre de laquelle des patients atteints d'un diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate à la suite d'une période en mode ouvert avec la sitagliptine (100 mg/jour) et la metformine ($\geq 1\,500$ mg/jour) ont reçu 5 mg ou 15 mg d'ertugliflozine comme traitement d'appoint pendant 26 semaines.

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

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés chez au moins 2 % des patients atteints de diabète de type 2 (non maîtrisé de façon adéquate au moyen de la sitagliptine et de la metformine) ayant été traités avec l’ertugliflozine et survenus à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo

Classification par système-organe Terminologie privilégiée	Nombre (%) de patients		
	Ertugliflozine à 5 mg + sitagliptine à 100 mg + metformine N = 156	Ertugliflozine à 15 mg + sitagliptine à 100 mg + metformine N = 153	Placebo + sitagliptine + metformine N = 153
Infections et infestations			
Mycoses génitales chez la femme [†]	8,0 %	12,7 %	1,9 %
Mycoses génitales chez l’homme [‡]	4,9 %	3,7 %	0,0 %
Infections urinaires [§]	2,6 %	5,2 %	2,6 %
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	0,0 %	3,3 %	1,3 %
Troubles rénaux et urinaires			
Augmentation de la miction [¶]	2,6 %	2,0 %	1,3 %

[†] Comprennent la mycose génitale, l’infection vaginale, 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 = 53; ertugliflozine à 5 mg : N = 75; ertugliflozine à 15 mg : N = 71). Un terme additionnel a été rapporté dans l’ensemble de données regroupées de deux études, soit la candidose génitale.

[‡] Comprennent 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 = 100; ertugliflozine à 5 mg : N = 81; ertugliflozine à 15 mg : N = 82). Un terme additionnel a été rapporté dans l’ensemble de données regroupées de deux études, soit la balanite à *Candida*.

[§] Comprennent la cystite, la dysurie, l’infection urinaire streptococcique, l’urétrite et l’infection urinaire.

[¶] Comprend la nycturie, la pollakiurie, la polyurie et l’augmentation de la production urinaire.

Description d’effets indésirables particuliers

Ertugliflozine

Acidocétose diabétique : Des cas d’acidose 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 l’ertugliflozine et chez 0 % des patients ayant reçu le comparateur, dans l’ensemble du programme d’études cliniques. STEGLUJAN™ 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’est-à-dire 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 de 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 l’ertugliflozine à 5 mg, l’ertugliflozine à 15 mg et le placebo, respectivement. De plus, 0,6 % des patientes traitées avec l’ertugliflozine 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 mycose génitale) est survenue chez 3,7 %, 4,2 % et 0,4 % des hommes ayant reçu l’ertugliflozine à 5 mg, l’ertugliflozine 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 l’ertugliflozine 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 ou par un comparateur

Monothérapie (26 semaines)					
	Ertugliflozine à 5 mg (N = 156)	Ertugliflozine 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)					
	Ertugliflozine à 5 mg (N = 207)	Ertugliflozine 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 (étude factorielle) [26 semaines]					
	Ertugliflozine à 5 mg (N = 250)	Ertugliflozine à 15 mg (N = 248)	Sitagliptine (N = 247)	Ertugliflozine à 5 mg + sitagliptine (N = 243)	Ertugliflozine à 15 mg + sitagliptine (N = 244)
Générale (N [%])	14 (5,6)	13 (5,2)	9 (3,6)	13 (5,3)	22 (9,0)
Sévère (N [%])	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
En association avec la metformine et la sitagliptine (26 semaines)					
	Ertugliflozine à 5 mg (N = 156)	Ertugliflozine 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)					
	Ertugliflozine à 5 mg (N = 148)	Ertugliflozine 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 grave : 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 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 l'ertugliflozine a été associée à une augmentation du taux de créatinine sérique et à une réduction du DFGe; chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée au départ (DFGe 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 prérénale aiguë) peuvent survenir chez les patients traités avec l'ertugliflozine. 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 l'ertugliflozine à 5 mg, l'ertugliflozine à 15 mg et le placebo, respectivement.

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

Déplétion volumique : L'ertugliflozine 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 (DFGe 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 de 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 l'ertugliflozine à 5 mg, l'ertugliflozine 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, lors de laquelle des effets indésirables ont été signalés par 4,4 %, 1,9 % et 0 % des patients ayant reçu l'ertugliflozine à 5 mg, l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine à 5 mg, l'ertugliflozine à 15 mg et le placebo ou le comparateur, respectivement.

Sitagliptine

Étude sur l'innocuité cardiovasculaire TECOS :

Pour obtenir des précisions sur le protocole d'étude et la population de patients, voir [ÉTUDES CLINIQUES, Étude sur l'innocuité cardiovasculaire TECOS](#).

Les cas confirmés de pancréatite étaient plus fréquents dans le groupe sitagliptine (0,3 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Dans le groupe sitagliptine, on a dénombré un plus grand nombre de cas de pancréatite sévère, y compris deux décès confirmés attribuables à la pancréatite, comparativement à aucun dans le groupe placebo.

Chez les patients qui prenaient de l'insuline et/ou une sulfonyleurée au début de l'étude, l'incidence d'hypoglycémie sévère a été de 2,7 % dans le groupe sitagliptine et de 2,5 % dans le groupe placebo; chez les patients qui ne prenaient pas d'insuline et/ou de sulfonyleurée au début de l'étude, l'incidence d'hypoglycémie grave a été de 1,0 % dans le groupe sitagliptine et de 0,7 % dans le groupe placebo.

8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 2 %)¹ [autres que ceux présentés dans le tableau 2 ci-dessus]

Ertugliflozine

Troubles généraux et au site d'administration : soif².

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

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 deux études.

² Comprend la soif et la polydipsie.

Remarque : pour connaître les effets indésirables fréquents et moins fréquents rapportés dans les programmes d'études cliniques portant sur l'ertugliflozine et la sitagliptine, consultez la monographie respective de chacun des produits.

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

Ertugliflozine

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 l'ertugliflozine. Les variations moyennes (en pourcentage) du taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales étaient de 3,5 % avec l'ertugliflozine à 5 mg, de 3,5 % avec l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine à 5 mg, 0,7 % avec l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine. On a observé des variations moyennes (en pourcentage) du taux de LDL-C par rapport aux valeurs initiales de 2,6 % avec l'ertugliflozine à 5 mg et de 5,4 % avec l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine à 5 mg et l'ertugliflozine 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 DFGe 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 (mcmol/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.

Après 6 semaines, les variations moyennes du DFGe (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 DFGe 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 DFGe 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 DFGe (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 DFGe 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 l'ertugliflozine à 5 mg, de 8,5 % avec l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine à 5 mg, 5,3 % avec l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine à 5 mg et de 7,8 % avec l'ertugliflozine à 15 mg, comparativement à 0,8 % avec le placebo.

Sitagliptine

La fréquence de certaines anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire s'est révélée similaire chez les patients traités avec la sitagliptine à 100 mg et les sujets recevant un placebo. Dans la plupart des études cliniques, on a observé une légère diminution du taux de phosphatase alcaline et de faibles augmentations du taux d'acide urique et du nombre des leucocytes (en raison de l'augmentation du nombre de neutrophiles). Dans les études avec un comparateur actif, soit la metformine, soit une sulfonylurée (glipizide), des variations similaires ont été observées quant aux taux de phosphatase alcaline et d'acide urique.

Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (erreur-type)				
Étude	Groupe de traitement	Phosphatase alcaline (UI/L)	Acide urique (mg/dL)	Leucocytes (cellules/mcL)
Contrôlée par placebo (monothérapie)	Sitagliptine	-5,3 (0,5)	0,26 (0,04)	320,2 (71,7)
	Placebo	-0,8 (0,5)	-0,05 (0,05)	58,6 (80,0)
Contrôlée par un comparateur actif (monothérapie)	Sitagliptine	-3,9 (0,5)	-0,0 (0,0)	220,4 (77,7)
	Metformine	-4,7 (0,5)	0,1 (0,0)	184,7 (66,6)
Contrôlée par placebo (traitement d'appoint à la metformine)	Sitagliptine	-3,1 (0,4)	0,17 (0,04)	346,0 (64,3)
	Placebo	-1,3 (0,7)	0,05 (0,06)	142,4 (98,8)
Contrôlée par un comparateur actif (traitement d'appoint à la metformine)	Sitagliptine	-5,7 (0,5)	0,21 (0,05)	207,8 (67,4)
	Glipizide	-3,4 (0,5)	0,20 (0,05)	86,0 (62,5)

8.5 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (enfants)

Sans objet.

8.6 Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Ertugliflozine

Sans objet.

Sitagliptine

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë, y compris pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)); vomissements

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie, angioedème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée et maladies cutanées exfoliatrices, dont le syndrome de Stevens-Johnson (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie; myalgie; douleur aux extrémités; dorsalgie

Troubles rénaux et urinaires : détérioration de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse) [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, pemphigoïde bulleuse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Ertugliflozine et sitagliptine

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'a été réalisée avec STEGLUJAN™; cependant, de telles études ont été réalisées avec l'ertugliflozine et la sitagliptine, les composants de STEGLUJAN™ pris individuellement.

Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses :

Ertugliflozine

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 l'UGT1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro* et s'est avérée un faible inhibiteur (CI₅₀ >39 mcM) de l'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 significatif sur les transporteurs de la P-GP, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3, ou 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.

Sitagliptine

La sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 et n'exerce aucun effet inducteur sur l'isoenzyme CYP3A4. La sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P, mais elle n'inhibe pas le transport de la digoxine régi par la glycoprotéine P. La sitagliptine est considérée comme étant peu susceptible d'interagir avec les autres médicaments qui empruntent ces voies métaboliques.

En outre, la sitagliptine n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, il est très peu probable qu'on observe des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique dues à un déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques avec la sitagliptine.

9.2 Interactions médicament-médicament

Ertugliflozine

Aucune interaction pharmacocinétique d'importance clinique n'a été observée lors de l'administration de l'ertugliflozine 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 unquotidiennes 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 d’ertugliflozine	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 d’ertugliflozine	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 : L’ertugliflozine 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 STEGLUJAN™ et d’un diurétique, en particulier un diurétique de l’anse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Sitagliptine

Comme il est décrit ci-dessous, dans les études cliniques, la sitagliptine n’a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine et des contraceptifs oraux, ces données démontrant la faible tendance de la sitagliptine à interagir *in vivo* avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8 et du CYP2C9, et avec les transporteurs de cations organiques. Des doses multiples de sitagliptine ont entraîné de légères augmentations des concentrations de digoxine; toutefois, ces augmentations ne sont pas considérées comme pouvant être significatives sur le plan clinique et ne sont pas attribuables à un mécanisme en particulier.

Effets d’autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine

Metformine : L’administration de doses multiples de metformine à raison de deux fois par jour en concomitance avec la sitagliptine n’a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2.

Cyclosporine : Une étude a été menée pour évaluer l’effet de la cyclosporine, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L’administration concomitante d’une seule dose orale de sitagliptine à 100 mg et d’une seule dose orale de

cyclosporine à 600 mg a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et la C_{max} de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 %, respectivement. Ces effets modestes sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérés comme étant significatifs sur le plan clinique. En outre, la clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Par conséquent, on ne devrait pas s'attendre à observer des interactions significatives avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments

Metformine : L'administration de doses multiples de sitagliptine à raison de deux fois par jour en concomitance avec la metformine, un substrat des transporteurs de cations organiques, n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2. Par conséquent, la sitagliptine n'est pas un inhibiteur du système de transport de cations organiques.

Sulfonylurées : La pharmacocinétique établie après l'administration d'une dose unique de glyburide, un substrat du CYP2C9, n'a pas été modifiée de façon significative chez les sujets recevant des doses multiples de sitagliptine. On ne devrait pas s'attendre à observer des interactions significatives sur le plan clinique avec d'autres sulfonylurées (p. ex., glipizide, tolbutamide et glimépiride) qui, comme le glyburide, sont principalement éliminées par le CYP2C9.

Simvastatine : La pharmacocinétique établie après l'administration d'une dose unique de simvastatine, un substrat du CYP3A4, n'a pas été modifiée de façon significative chez les sujets recevant des plusieurs doses quotidiennes de sitagliptine. Par conséquent, la sitagliptine n'est pas un inhibiteur de la voie métabolique régie par le CYP3A4.

Thiazolidinédiones : La pharmacocinétique établie après l'administration d'une dose unique de rosiglitazone n'a pas été modifiée de façon significative chez les sujets recevant plusieurs doses quotidiennes de sitagliptine. Par conséquent, la sitagliptine n'est pas un inhibiteur de la voie métabolique régie par le CYP2C8. On ne prévoit pas d'interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique avec le pioglitazone puisque le pioglitazone emprunte principalement la voie métabolique régie par le CYP2C8 ou le CYP3A4.

Warfarine : L'administration de plusieurs doses quotidiennes de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique selon les concentrations des isomères optiques R(+) ou S(-) de la warfarine, ou la pharmacodynamie (selon le rapport international normalisé à partir du temps de prothrombine) d'une dose unique de warfarine. Étant donné que la S(-) warfarine est principalement métabolisée par le CYP2C9, ces données appuient également la conclusion que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur du CYP2D6.

Contraceptifs oraux : L'administration concomitante de sitagliptine et de contraceptifs oraux n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique du noréthindrone ou de l'éthinylœstradiol à l'état d'équilibre.

Digoxine : La sitagliptine a un effet minimal sur la pharmacocinétique de la digoxine. L'administration de 0,25 mg de digoxine en concomitance avec 100 mg de sitagliptine une fois par jour pendant 10 jours a entraîné une augmentation de 11 % de l'ASC de la concentration plasmatique de digoxine et une augmentation de 18 % de la C_{max} plasmatique. Ces augmentations ne sont pas considérées comme étant significatives sur le plan clinique.

9.3 Interactions médicament-aliment

L'administration de STEGLUJAN™ avec un repas riche en matières grasses et en calories réduit la C_{max} de l'ertugliflozine de 30 % et prolonge le T_{max} de 1 heure. La nourriture n'a eu aucun effet significatif sur l'ASC_{inf} de l'ertugliflozine ou sur l'ASC_{inf}, la C_{max} et le T_{max} de la sitagliptine. Les effets observés des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine et de la sitagliptine ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique et STEGLUJAN™ peut être administré avec ou sans nourriture. Lors d'études cliniques de phase III, STEGLUJAN™ 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

Ertugliflozine

Tests de glycosurie positifs

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

Sitagliptine

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

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 STEGLUJAN™ 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 STEGLUJAN™ 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

Ertugliflozine et sitagliptine

STEGLUJAN™ réunit deux antihyperglycémifiants possédant des modes d'action complémentaires permettant d'améliorer la maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : l'ertugliflozine, un inhibiteur du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 (SGLT-2), et la sitagliptine, un inhibiteur de la DPP-4.

Ertugliflozine

Le cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 (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.

Sitagliptine

La sitagliptine est un inhibiteur de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) actif par voie orale, puissant et hautement sélectif, utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une nouvelle classe de médicaments qui amplifient les hormones incrétines.

Les hormones incrétines, comme le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à l'ingestion d'aliments. Les incrétines font partie d'un système endogène qui participe à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas, par l'intermédiaire de voies de signalisation intracellulaire, utilisant l'AMP cyclique. La défaillance progressive des cellules bêta est une caractéristique de la pathogenèse du diabète de type 2. Dans des modèles animaux de diabète de type 2, il a été démontré que l'administration de GLP-1 ou d'inhibiteurs de la DPP-4 améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimule la biosynthèse et la libération d'insuline. Lorsque le taux d'insuline est plus élevé, la captation tissulaire du glucose se trouve accentuée.

Le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. Une baisse de la concentration de glucagon, associée à un taux d'insuline plus élevé, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose et donc, une baisse de la glycémie. Lorsque la glycémie est basse, la stimulation de la libération d'insuline et la suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1 ne sont pas observées. Le GLP-1 ne modifie pas la réponse normale du glucagon à une hypoglycémie.

L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines et les transforme en produits inactifs. La sitagliptine prévient l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, augmentant ainsi la concentration plasmatique des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine stimule la libération d'insuline et abaisse le taux de glucagon de façon gluco-dépendante.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 en état d'hyperglycémie, ces variations des taux d'insuline et de glucagon entraînent une diminution du taux d'hémoglobine A1c (HbA_{1c}) ainsi qu'une baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale.

La sitagliptine présente une sélectivité pour l'enzyme DPP-4, mais à des concentrations s'approchant des doses thérapeutiques, elle n'inhibe pas l'activité *in vitro* des enzymes DPP-8 et DPP-9. L'inhibition de la DPP-8 et de la DPP-9, mais non celle de la DPP-4, a été associée à une toxicité dans des modèles animaux précliniques, ainsi qu'à une altération de la fonction immunitaire *in vitro*.

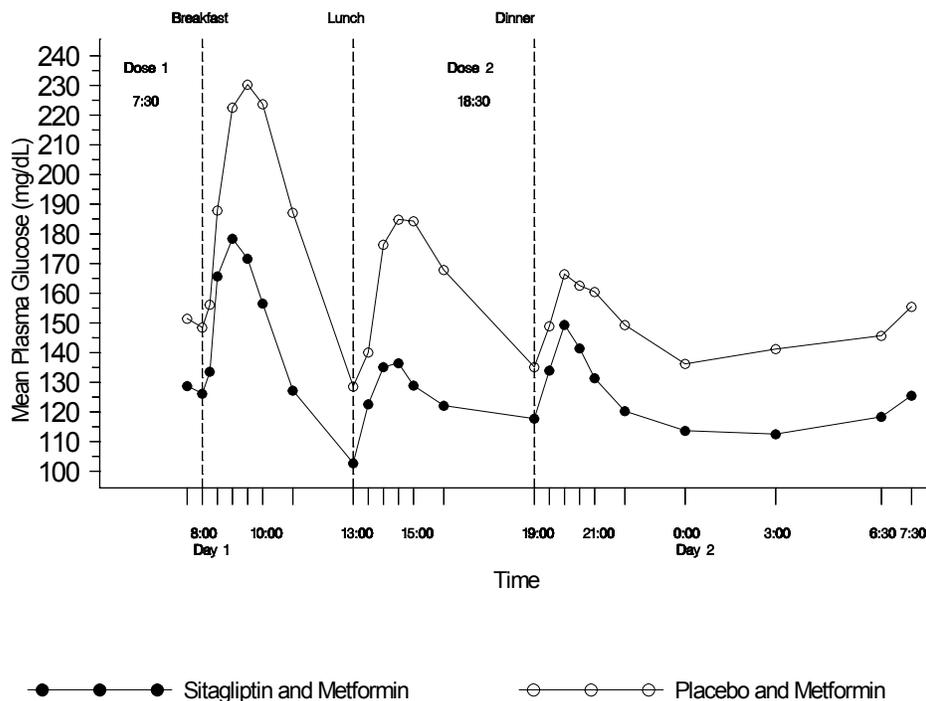
10.2 Pharmacodynamie

Sitagliptine

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration d'une dose orale unique de sitagliptine a inhibé l'activité de la DPP-4 sur une période de 24 heures, entraînant une augmentation de deux à trois fois des concentrations sériques des formes actives de GLP-1 et de GIP. Cela a entraîné une hausse des taux plasmatiques d'insuline et du peptide C, une diminution de la concentration du glucagon et de la glycémie à jeun et une réduction des variations de la glycémie après une charge de glucose par voie orale ou un repas.

Dans une étude portant sur des patients atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate avec la metformine en monothérapie, la surveillance de la glycémie au cours d'une journée a mis en évidence un taux de glucose nettement moins élevé chez des sujets ayant reçu 100 mg de sitagliptine par jour (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine, comparativement aux patients ayant reçu un placebo et la metformine (voir la figure 1).

Figure 1 – Profil glycémique sur 24 heures après un traitement de 4 semaines avec la sitagliptine à 50 mg 2 fois par jour en association avec la metformine ou un placebo et la metformine



Dans les études menées auprès de sujets en bonne santé, la sitagliptine n’a pas entraîné de diminution de la glycémie ou d’hypoglycémie, ce qui laisse croire que les effets insulino-tropes et inhibiteurs sur le glucagon du médicament sont gluco-dépendants.

Excrétion urinaire du glucose et volume urinaire

Ertugliflozine

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

Ertugliflozine

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 suprathérapeutique unique de 100 mg d’ertugliflozine administrée par voie orale (6,7 fois la dose maximale recommandée).

Sitagliptine

Lors d'une étude croisée à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, 79 sujets en bonne santé ont reçu par voie orale une dose unique de 100 mg de sitagliptine, 800 mg de sitagliptine (8 fois la dose recommandée) et un placebo. À la dose recommandée de 100 mg, aucun effet sur l'intervalle QTc n'a été observé à la concentration plasmatique maximale ou à tout autre moment pendant l'étude. À la dose de 800 mg, un allongement maximal de l'intervalle QTc de 8,0 msec par rapport aux valeurs initiales a été observé 3 heures après l'administration. Ce léger allongement n'a pas été considéré comme étant significatif sur le plan clinique. La concentration plasmatique maximale de la sitagliptine à la dose de 800 mg était environ 11 fois plus élevée que celle de la dose de 100 mg.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ont reçu la sitagliptine à 100 mg (N = 81) ou la sitagliptine à 200 mg (N = 63) une fois par jour, aucun changement de l'intervalle QTc significatif n'a été observé selon les données électrocardiographiques obtenues au moment où la concentration plasmatique maximale devait être atteinte.

10.3 Pharmacocinétique

Ertugliflozine et sitagliptine

Aucune étude clinique n'a été menée avec STEGLUJAN™ (comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine). Toutefois, comme l'indiquent les résultats d'études de biodisponibilité comparatives, à répartition aléatoire et permutation, menées auprès d'adultes en bonne santé à jeun, la biodisponibilité des comprimés STEGLUJAN™ est comparable à celle du comprimé d'ertugliflozine et celle du comprimé de sitagliptine, administrés conjointement, aux mêmes doses respectives.

Ertugliflozine

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} 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 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 l'ertugliflozine chez les sujets en bonne santé à l'état d'équilibre

Dose d'ertugliflozine	C_{max}¹	ASC_τ¹	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 d'ertugliflozine chez des sujets en bonne santé.

Sitagliptine

Les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine ont été caractérisés de façon complète chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg chez des sujets en bonne santé, la sitagliptine a rapidement été absorbée et les concentrations plasmatiques maximales (T_{max} médian) ont été atteintes de 1 à 4 heures après la dose. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose administrée. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg à des volontaires en bonne santé, l'ASC de la concentration plasmatique moyenne de la sitagliptine était de 8,52 mcM•h, la C_{max} , de 950 nM et la demi-vie terminale apparente ($t_{1/2}$), de 12,4 heures. L'ASC de la concentration plasmatique de la sitagliptine a augmenté d'environ 14 % par rapport à la première dose après l'administration de doses de 100 mg à l'état d'équilibre. Les coefficients de variation intra-sujets et inter-sujets pour l'ASC de la sitagliptine étaient peu élevés (5,8 % et 15,1 %). Les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine étaient généralement similaires chez les sujets en bonne santé et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine chez des volontaires en bonne santé

	C_{max} nM	$t_{1/2}$ (h)	ASC _{0-∞} mcM•h	Clairance rénale mL/min	Volume de distribution (L)*
Dose orale unique moyenne (100 mg)	950	12,4	8,52	350	198

* Volume de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose par voie IV.

Absorption :

Ertugliflozine et sitagliptine

Les effets d'un repas riche en matières grasses sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine et de la sitagliptine quand elles sont administrées sous la forme de comprimés STEGLUJAN™ sont comparables à ceux rapportés avec les comprimés pris individuellement. L'administration de STEGLUJAN™ avec de la nourriture a diminué la C_{max} de l'ertugliflozine de 30 % et a prolongé le T_{max} de 1 heure. La nourriture n'a eu aucun effet significatif sur l'ASC_{inf} de l'ertugliflozine ou sur l'ASC_{inf}, la C_{max} et le T_{max} de la sitagliptine.

Ertugliflozine

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 plasmatiques 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 %.

Sitagliptine

La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La coadministration d'un repas riche en matières grasses et du phosphate de sitagliptine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine.

Distribution :*Ertugliflozine*

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.

Sitagliptine

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de la sitagliptine après l'administration d'une dose intraveineuse de 100 mg à des sujets en bonne santé est d'environ 198 L. La fraction de la sitagliptine liée de façon réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Métabolisme :*Ertugliflozine*

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 %).

Sitagliptine

La sitagliptine est principalement excrétée dans l'urine sous une forme inchangée et la transformation métabolique est une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine est excrétée dans l'urine sous une forme inchangée.

Après l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au ¹⁴C, environ 16 % de la radioactivité a été excrétée sous la forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été décelés à l'état de traces et l'on ne s'attend pas à ce qu'ils contribuent à l'activité inhibitrice de la sitagliptine sur la DPP-4 dans le plasma. Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Élimination :*Ertugliflozine*

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.

Sitagliptine

En moins d'une semaine, près de la totalité de la radioactivité contenue dans la dose de sitagliptine ¹⁴C administrée à des sujets en bonne santé a été éliminée dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %). La t_{1/2} terminale apparente après l'administration orale d'une dose de 100 mg de sitagliptine était d'environ 12,4 heures et la clairance rénale, d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se fait principalement par excrétion rénale et nécessite une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat du transporteur d'anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui pourrait jouer un rôle dans l'excrétion rénale de la sitagliptine. La pertinence clinique du hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat de la glycoprotéine P, qui pourrait également intervenir dans l'élimination rénale de la sitagliptine. Toutefois, la cyclosporine, un inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine.

Populations et situations particulières

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

Personnes âgées :

Ertugliflozine

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_τ 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 l'ertugliflozine (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Sitagliptine

D'après une analyse pharmacocinétique de population à partir de données d'études de phase I et de phase II, l'âge n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine. Les sujets âgés (de 65 à 80 ans) avaient des concentrations plasmatiques de sitagliptine environ 19 % plus élevées que les sujets plus jeunes.

Sexe :

Ertugliflozine

D'après une analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a pas d'effet clinique significatif 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.

Sitagliptine

D'après une analyse pharmacocinétique à partir de données pharmacocinétiques regroupées provenant d'études de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population à partir de données d'études de phase I et de phase II, le sexe n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine.

Origine ethnique :

Ertugliflozine

D'après une étude pharmacocinétique de population, la race n'a pas d'effet clinique significatif 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 DFGe, et n'a pas été jugée pertinente sur le plan clinique.

Sitagliptine

D'après une analyse pharmacocinétique à partir de données pharmacocinétiques regroupées provenant d'études de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population à partir de données d'études de phase I et de phase II réunissant des sujets de race blanche, hispanique, noire, asiatique et appartenant à d'autres groupes ethniques, la race n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine.

Insuffisance hépatique :

Ertugliflozine

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 significative 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.

Sitagliptine

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade de Child-Pugh compris entre 7 et 9), l'ASC et la C_{max} moyennes de la sitagliptine ont augmenté d'environ 21 % (IC à 90 % : 1 %, 46 %) et 13 % (IC à 90 % : -9 %, 42 %), respectivement, comparativement à des témoins appariés en bonne santé, après l'administration d'une dose unique de 100 mg de sitagliptine.

Insuffisance rénale :

Ertugliflozine et sitagliptine

Aucune étude sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'ertugliflozine et de la sitagliptine après l'administration de STEGLUJAN™ à des patients atteints d'insuffisance rénale n'a été réalisée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Ertugliflozine

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 DFGe), l'ASC de l'ertugliflozine, après l'administration d'une dose unique de 15 mg d'ertugliflozine, était en moyenne 1,6, 1,7 et 1,6 fois supérieure chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. La C_{max} était 1,4 fois supérieure chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et 0,1 fois moins élevée 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.

Sitagliptine

Une étude au su portant sur l'administration d'une seule dose a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des sujets présentant une insuffisance rénale chronique à divers degrés, comparativement à des témoins normaux en bonne santé. La population de l'étude comprenait des sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et grave, ainsi que des sujets présentant une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) sous hémodialyse. En outre, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (y compris des cas d'IRST), ont été évalués lors d'analyses pharmacocinétiques de populations.

Par comparaison à celle des témoins normaux en bonne santé, l'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ 1,2 à 1,6 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ($DFGe \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ($DFGe \geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) respectivement. Ces différences n'étant pas jugées significatives sur le plan clinique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Par comparaison à celle des témoins dont la fonction rénale est normale, l'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ 2 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ($DFGe \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et environ 4 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave ($DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) y compris chez ceux présentant une IRST sous hémodialyse.

Obésité :

Ertugliflozine

D'après une analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel n'a pas d'effet clinique significatif 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 les 5^e et 95^e percentiles 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 :*Ertugliflozine*

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 l'ertugliflozine, l'effet des variantes alléliques d'UGT1A9 sur l'ASC de l'ertugliflozine était de $\pm 10\%$ du type sauvage et n'a pas été considéré comme pertinent sur le plan clinique.

11 STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

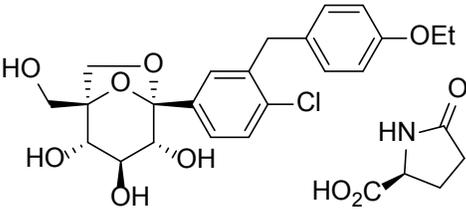
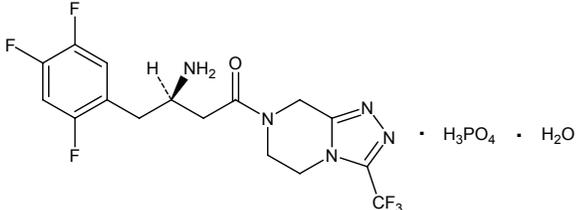
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

STEGLUJAN™ contient de l'ertugliflozine (sous la forme d'ertugliflozine co-cristallisée avec de l'acide L-pyroglutamique), un inhibiteur du SGLT-2 et de la sitagliptine (sous la forme de phosphate de sitagliptine), un inhibiteur de la DPP-4.

	Ertugliflozine	Sitagliptine
Dénomination commune	Acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine	Phosphate de sitagliptine
Nom chimique	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-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 (2 <i>S</i>)-5-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylique	phosphate (-1:1) monohydraté 7-[(3 <i>R</i>)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophényl)butyl]-5,6,7,8-tétrahydro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3- <i>a</i>]pyrazine
Formule moléculaire	C ₂₂ H ₂₅ ClO ₇ (ertugliflozine)/ C ₂₂ H ₂₅ ClO ₇ avec C ₅ H ₇ NO ₃ (acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine)	C ₁₆ H ₁₅ F ₆ N ₅ O•H ₃ PO ₄ •H ₂ O
Poids moléculaire	436,88 daltons (ertugliflozine)/ 566,00 daltons (acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine)	523,32
Formule développée		

	Ertugliflozine	Sitagliptine
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.	Le phosphate de sitagliptine est une poudre non hygroscopique, cristalline, blanche ou blanc cassé, qui est soluble dans l'eau et le n,N-diméthyl-formamide; légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'éthanol, l'acétone et l'acétonitrile et insoluble dans l'isopropanol et l'acétate d'isopropyle.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Aucune des études cliniques sur l'efficacité décrites ci-dessous n'a été menée avec des comprimés STEGLUJAN™; toutefois, la bioéquivalence des comprimés STEGLUJAN™ avec les comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine administrés en concomitance a été établie (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

14.1 Protocole des études et données démographiques

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques pivots sur le diabète de type 2 et l'ertugliflozine en association avec la sitagliptine

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen, années (tranche d'âge)	Sexe (% H/F)
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 %

14.2 Résultats des études

Ertugliflozine

Ertugliflozine comme traitement d'appoint en association avec la metformine et la sitagliptine

L'efficacité de l'ertugliflozine 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 ($\geq 1\ 500$ 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 l'ertugliflozine à 5 mg, l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine 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 d'une étude de 26 semaines (ADL)* contrôlée par placebo évaluant l'ertugliflozine comme traitement d'appoint à l'association metformine et sitagliptine

Paramètre d'efficacité	Ertugliflozine à 5 mg + Metformine/Sitagliptine	Ertugliflozine à 15 mg + Metformine/Sitagliptine	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

Paramètre d'efficacité	Ertugliflozine à 5 mg + Metformine/ Sitagliptine	Ertugliflozine à 15 mg + Metformine/ Sitagliptine	Placebo + Metformine/ Sitagliptine
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)	

* 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 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 l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine 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 l'ertugliflozine (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, l'ertugliflozine ne s'est pas révélée 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 l'ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg n'était pas significatif.

Sitagliptine

Étude sur l'innocuité cardiovasculaire TECOS

TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) était une étude multicentrique menée à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo, en mode parallèle et axée sur la survenue d'événements cliniques chez des patients atteints de diabète de type 2 (HbA_{1c} ≥ 6,5 à 8,0 %) et d'une maladie vasculaire établie (maladie coronarienne, maladie vasculaire cérébrale ischémique, maladie athérosclérotique périphérique). L'étude réunissait 14 671 patients (70,7 % d'hommes et 29,3 % de femmes) dans la population en intention de traiter qui ont reçu de la sitagliptine (N = 7 332) à 100 mg une fois par jour (ou à 50 mg une fois par jour si la valeur initiale du DFGe était ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²) ou le placebo (N = 7 339) ajouté aux soins habituellement prodigués selon les cibles régionales normalisées pour le taux d'HbA_{1c} et les facteurs de risque CV. La durée médiane du traitement était de 31 mois et la durée médiane du

suivi, de 36 mois. Les patients qui présentent un DFGe < 30 mL/min/1,73 m² n'ont pas été admis à l'étude. La population à l'étude comptait 10 863 patients atteints d'une maladie coronarienne, 3 588 patients atteints d'une maladie vasculaire cérébrale, 2 433 patients atteints d'une maladie artérielle périphérique, 2 643 patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (y compris 373 sujets atteints d'une affection cardiovasculaire de classe III ou plus selon la New York Heart Association [NYHA]), 2 004 patients de 75 ans ou plus et 3 324 patients atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²).

Le paramètre cardiovasculaire principal était un paramètre composé regroupant la survenue du premier des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les paramètres cardiovasculaires secondaires, comprenaient un paramètre composé regroupant la survenue du premier des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal; ils comprenaient également la survenue du premier événement des paramètres cardiovasculaires indépendants suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (fatal + non fatal), AVC (fatal + non fatal), hospitalisation pour angor instable, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès toutes causes. Un paramètre composé regroupant la survenue du premier décès causé par une insuffisance cardiaque ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive a également été évalué.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'ajout de la sitagliptine au traitement habituel n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs ou le risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comparativement au traitement habituel. La supériorité au placebo n'a pu être établie pour aucun des paramètres (tableau 10).

Tableau 10 – Taux d'événements cardiovasculaires composés et principaux événements secondaires censurés à la fin du suivi (population en intention de traiter)

	Sitagliptine (N = 7 332)		Placebo (N = 7 339)		Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur p [†]
	Sujets présentant un événement N (%)	Incidence par 100 patients- années*	Sujets présentant un événement N (%)	Incidence par 100 patients- années*		
Paramètre principal composé (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, hospitalisation en raison d'angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 à 1,08)	< 0,001
Paramètre secondaire composé (Décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 à 1,10)	< 0,001

	Sitagliptine (N = 7 332)		Placebo (N = 7 339)		Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur p [†]
	Sujets présentant un événement N (%)	Incidence par 100 patients- années*	Sujets présentant un événement N (%)	Incidence par 100 patients- années*		
Paramètres secondaires						
Décès d'origine CV	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 à 1,19)	0,711
Tous les infarctus du myocarde (fatals et non fatals)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 à 1,11)	0,487
Tous les AVC (fatals et non fatals)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 à 1,19)	0,760
Hospitalisation en raison d'angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 à 1,16)	0,419
Décès toutes causes	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 à 1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 à 1,20)	0,983
Décès causé par une insuffisance cardiaque ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque [‡]	237 (3,2)	1,1	240 (3,3)	1,1	0,99 (0,83 à 1,18)	0,909

* Incidence par 100 patients-années calculée comme suit : $100 \times (\text{nombre total de patients présentant } \geq 1 \text{ événement pendant la période d'exposition admissible sur le nombre total de patients-années pendant le suivi})$.

† D'après un modèle de Cox stratifié selon la région. Pour les paramètres composés, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité pour démontrer que le rapport de risque est inférieur à 1,3. Pour tous les autres paramètres, les valeurs p correspondent à un test de différences dans les taux de risque.

‡ L'analyse de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque tient compte des antécédents d'insuffisance cardiaque au début de l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Ertugliflozine

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. La dose de 500 mg/kg a provoqué des vomissements.

Sitagliptine

La DL50 approximative de sitagliptine administrée par voie orale chez le rat est > 3 000 mg/kg (dose maximale testée). Cette dose correspond à ≥ 200 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Chez la souris, la DL50 approximative de sitagliptine administrée par voie orale est de 4 000 mg/kg. Cette dose correspond à ≥ 385 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte.

Toxicité chronique

Ertugliflozine

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 actif 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.

Sitagliptine

La toxicité potentielle de la sitagliptine a été évaluée dans une série d'études portant sur la toxicité de doses successives pendant une période pouvant aller jusqu'à 53 semaines chez des chiens et jusqu'à 27 semaines chez des rats. Chez les chiens ayant reçu de la sitagliptine par voie orale à des doses de 2, 10 et 50 mg/kg/jour, la dose sans effet toxique observé a été de 10 mg/kg/jour (jusqu'à 6 fois l'exposition humaine selon la dose quotidienne maximale recommandée chez l'adulte de 100 mg/jour). Les signes physiques liés au traitement observés dans le groupe ayant reçu 50 mg/kg/jour incluaient la respiration orale, la salivation, les vomissements blancs mousseux, l'ataxie, les tremblements, la diminution de l'activité et/ou une posture voûtée. Ces signes ont été transitoires, d'intensité légère, et de fréquence décroissante durant le cours de l'étude. Par ailleurs, une dégénérescence des muscles squelettiques très légère ou légère a été observée sur le plan histologique lors des études de toxicité réalisées après 14 et 27 semaines à la dose de 50 mg/kg/jour. Toutefois, aucune dégénérescence musculosquelettique n'a été observée dans l'étude de toxicité de 53 semaines, indiquant l'absence de reproductibilité ou d'évolution de ce changement avec une durée prolongée du traitement. La dose de 50 mg/kg/jour chez le chien a donné des valeurs d'exposition systémique correspondant à 26 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne

recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Chez les rats ayant reçu la sitagliptine par voie orale à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour (jusqu'à 23 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte), aucune toxicité significative n'a été observée. Le seul effet relié au médicament observé a été la salivation post-dose, sans doute associée à la faible palatabilité du médicament, aux doses de 60 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour.

Les modifications reliées au traitement observées chez l'animal ne laissent pas entrevoir de répercussions cliniques aux doses thérapeutiques recommandées chez l'humain.

Carcinogénèse

Ertugliflozine

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 avec 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 toxique sur la 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).

Sitagliptine

Une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérigène a été menée chez des rats mâles et femelles ayant reçu des doses orales de 50, 150 et 500 mg/kg/jour de sitagliptine. Une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatiques a été observée chez les mâles ayant reçu une dose élevée, et une incidence accrue de carcinomes hépatiques a été observée chez les femelles ayant reçu une dose élevée. Chez le rat, cette dose correspond à environ 58 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Cette dose a été associée à une hépatotoxicité chez le rat. La dose sans effet sur l'induction d'une néoplasie hépatique était de 150 mg/kg/jour, approximativement 19 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 100 mg/jour. Puisque l'hépatotoxicité s'est révélée en corrélation avec l'induction d'une néoplasie hépatique chez le rat, cette incidence accrue de tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à la toxicité hépatique chronique associée à cette dose élevée. La portée clinique des résultats observés pour l'humain n'a pas été établie.

Une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérigène a été menée chez des souris mâles et femelles ayant reçu des doses orales de 50, 125, 250 et 500 mg/kg/jour. La sitagliptine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs à tout organe chez la souris à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ 68 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte).

Mutagenèse

Ertugliflozine

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.

Sitagliptine

L'ertugliflozine n'a pas entraîné d'effet mutagène ou clastogène lors d'une batterie de tests de toxicologie génétiques, y compris l'épreuve d'Ames sur les bactéries (test de mutagenèse microbienne), la recherche d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois, une étude cytogénétique *in vitro* sur les cellules CHO, une épreuve par élution alcaline *in vitro* sur les hépatocytes de rat (épreuve mesurant la capacité du composé à causer des cassures de brin simple d'ADN) et une épreuve du micronucleus *in vivo*.

Études sur la reproduction et le développement

Reproduction

Ertugliflozine

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).

Sitagliptine

Aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé chez les rats mâles et femelles qui ont reçu des doses orales de sitagliptine allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (jusqu'à environ 100 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte) avant et pendant l'accouplement.

Développement

Ertugliflozine

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), 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 au développement des reins chez l'humain. Des effets similaires ont été observés chez des souris et des rats adultes.

Sitagliptine

La sitagliptine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg, ni chez le lapin à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg, administrées pendant l'organogenèse (jusqu'à 32 et 22 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Une légère augmentation de la fréquence des malformations costales fœtales liée au traitement (côtes manquantes, hypoplasiques et ondulées) a été observée chez les rejetons de rates ayant reçu des doses orales de 1 000 mg/kg/jour (environ 100 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). La dose sans effet sur le développement était de 250 mg/kg/jour (32 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Des diminutions du poids corporel moyen liées au traitement ont été observées avant le sevrage chez les rejetons mâles et femelles et un gain de poids corporel a été observé après le sevrage chez les rejetons mâles de rates à des doses orales de 1 000 mg/kg. Toutefois, les études sur la reproduction animale ne sont pas toujours représentatives de la réponse chez l'humain.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de JANUVIA[®], comprimés de 25 mg, 50 mg et 100 mg, numéro de la demande : 211741, Merck Canada Inc. (1^{er} novembre 2018).

LISEZ CE DOCUMENT POUR VOUS ASSURER D'UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

 **Steglujan™**

comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Steglujan™ 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 Steglujan™.

Mises en garde et précautions importantes

Une **acidocétose diabétique** peut survenir pendant le traitement avec Steglujan™. 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 Steglujan™** 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, 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 Steglujan™ si vous êtes atteint du diabète de type 1, une maladie dans laquelle l'organisme ne produit pas d'insuline.

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

Pourquoi Steglujan™ est-il utilisé?

Steglujan™ 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.

Steglujan™ peut être utilisé :

- avec la metformine lorsque le taux de sucre dans le sang
 - n'est PAS maîtrisé au moyen de la metformine et de la sitagliptine, ou
 - lorsque la glycémie est maîtrisée avec la metformine, la sitagliptine et l'ertugliflozine prises séparément.

Comment Steglujan™ agit-il?

Steglujan est un comprimé qui renferme deux médicaments : l'ertugliflozine et la sitagliptine. Ils interagissent l'un avec l'autre pour réduire la quantité de sucre dans le sang :

- l'ertugliflozine aide à éliminer le sucre présent dans l'organisme par les urines;
- la sitagliptine contribue à entraîner une augmentation du taux d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé, surtout après un repas.

Quels sont les ingrédients de Steglujan™?

- Ingrédients médicinaux : **ertugliflozine** (sous la forme d'ertugliflozine co-cristallisée avec de l'acide L-pyroglutamique) et phosphate de **sitagliptine**.
- Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde ferrosferrique/oxyde de fer noir, phosphate de calcium dibasique anhydre, stéarate de magnésium et stéaryl fumarate de sodium.

Steglujan™ est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés d'ertugliflozine et de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine) à 5 mg/100 mg et à 15 mg/100 mg.

Ne prenez pas Steglujan™ 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 Steglujan™.
- 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, avez des vomissements ou de la diarrhée, ou encore parce que vous êtes déshydraté. 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 Steglujan™ peut faire du tort à votre bébé. Si vous êtes enceinte, demandez à votre médecin de vous conseiller sur la meilleure façon de maîtriser votre taux de sucre pendant votre grossesse.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si Steglujan™ est excrété dans le lait maternel. Consultez votre médecin si vous souhaitez allaiter.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Steglujan™, 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 vous souffrez ou avez souffert d'une pancréatite (inflammation du pancréas)

- si vous présentez des facteurs de risque de **pancréatite**, comme :
 - des calculs biliaires (particules solides qui se forment dans la vésicule biliaire)
 - des antécédents d'alcoolisme
 - un taux de triglycérides élevé
 Une **pancréatite** peut être grave et entraîner la mort.
- si votre tension artérielle est basse
- si vous avez subi une greffe d'organe
- si vous avez reçu un diagnostic d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- si vous prenez un médicament contre l'hypertension (haute pression)
- si vous prenez un médicament de la classe des diurétiques (un médicament qui « élimine l'eau »; ils sont utilisés pour éliminer la quantité excessive d'eau dans le corps)
- 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 :

- Steglujan™ n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.
- Steglujan™ peut augmenter votre taux de LDL-C, qu'on appelle parfois le « mauvais cholestérol » (un type de gras présent dans le sang).
- Steglujan™ 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.
- Steglujan™ peut causer des anomalies dans le fonctionnement de vos reins.

- Des **réactions cutanées graves** peuvent survenir. Il s'agit du **syndrome de Stevens-Johnson** et de la **pemphigoïde bulleuse**, lesquels peuvent se manifester après l'administration de la première dose du médicament ou au cours des trois premiers mois du traitement. Il se peut que vous ayez besoin de recevoir un traitement à l'hôpital ou de consulter un dermatologue afin qu'il puisse diagnostiquer et traiter ces réactions cutanées.

Conduite d'un véhicule ou manipulation de machines : En raison de Steglujan™, 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.

Steglujan™ peut interagir avec les produits suivants :

- Les 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, le glimépiride (un médicament de la classe des sulfonyles) ou l'insuline. Si vous prenez Steglujan™ 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. Steglujan™ n'est pas approuvé pour être utilisé en même temps que ces médicaments.

Comment prendre Steglujan™ :

Suivez les directives de votre médecin.

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

Dose habituelle chez les adultes : un comprimé par jour.

La dose de départ habituelle est un comprimé d'ertugliflozine et de sitagliptine à 5 mg/100 mg tous les jours. Votre médecin pourrait augmenter votre dose en vous prescrivant un comprimé d'ertugliflozine et de sitagliptine à 15 mg/100 mg pour mieux maîtriser votre glycémie (taux de sucre dans le sang).

Dose excessive :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de Steglujan™, 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 Steglujan™ le même jour.

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

En prenant Steglujan™, 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;
- des céphalées;
- un mal de gorge;
- une congestion ou un écoulement nasal.

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés :

- Vomissements
- Constipation
- Douleur aux articulations
- Douleur musculaire
- Douleur aux bras ou aux jambes
- Maux de dos
- Démangeaisons
- Ampoules

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

Steglujan™ peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin pourrait effectuer des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre Steglujan™ 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 interprétera 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 gris d'une texture semblable à du fromage cottage.	X		
FRÉQUENTS			
Réduction 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	
Insuffisance 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	
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement et sensation de tête légère qui peuvent survenir quand vous passez de la position couchée, à la position assise, à la position debout et lorsque vous commencez à prendre Steglujan™.		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

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	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : maux d'estomac intenses et prolongés qui peuvent être accompagnés de vomissements.			X
Réactions allergiques : éruptions cutanées, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant causer de la difficulté à respirer ou à avaler.			X
Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la pemphigoïde bulleuse : vésicules ou dégradation de la peau.		X	
Insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse) : nausées, perte d'appétit et faiblesse, faible quantité ou absence d'urine, essoufflement.			X

Si vous présentez un symptôme inconfortable 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 se situant entre 15 °C et 30 °C. Protégez de l'humidité.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Steglujan™ :

- 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 Steglujan™, veuillez composer le 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 24 mai 2019

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

© 2018, 2019 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.