

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

 **SEGLUROMET®**

comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine
2,5 mg/500 mg, 2,5 mg/1 000 mg, 7,5 mg/500 mg et 7,5 mg/1 000 mg
comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine pour administration orale

Code ATC : A10BD23
Produit d'association composé de deux antihyperglycémiants oraux

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

Date de révision :
le 24 octobre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 224259

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications (1)	(Date d'approbation 10-2019)
Contre-indications (2)	(Date d'approbation 10-2019)
Posologie et administration (4)	(Date d'approbation 10-2019)
Mises en garde et précautions (7)	(Date d'approbation 10-2019)
Effets indésirables (8)	(Date d'approbation 03-2019)

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	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie.....	7
4.3 Administration	8
4.4 Reconstitution	8
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	22
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées.....	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES	23
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	23
8.2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques	24
8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 2 %)¹	28
8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques et autres données quantitatives.....	28
8.5 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (enfants)	30
8.6 Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit	30
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
9.1 Aperçu	31
9.2 Interactions médicament-médicament.....	32

9.3	Interactions médicament-aliment	36
9.4	Interactions médicament-herbe médicinale	36
9.5	Effets du médicament sur les constantes biologiques	36
9.6	Effets du médicament sur le style de vie	37
10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	37
10.1	Mode d’action	37
10.2	Pharmacodynamie	38
10.3	Pharmacocinétique	38
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	43
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	43
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	44
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	44
14	ÉTUDES CLINIQUES	46
14.1	Protocole des études et données démographiques	47
14.2	Résultats des études.....	47
15	MICROBIOLOGIE.....	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE.....	54
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Remarque : Pour des renseignements supplémentaires sur l'ertugliflozine et le chlorhydrate de metformine, veuillez consulter la monographie de ces produits.

1 INDICATIONS

SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine) est indiqué 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, ou
- s'ils sont déjà traités avec la metformine et l'ertugliflozine prises séparément.

SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine) est indiqué, en association avec la sitagliptine, 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
- s'ils sont déjà traités avec la metformine, la sitagliptine et l'ertugliflozine prises séparément.

Voir la section [ÉTUDES CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : SEGLUROMET[®] 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](#)).

On sait que la metformine est excrétée en grande partie par les reins et que le risque d'effets indésirables graves est plus important en présence d'une atteinte rénale. Comme le vieillissement est associé à une diminution de la fonction rénale, SEGLUROMET[®] doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Diabète instable ou diabète insulino-dépendant (type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris acidocétose diabétique, avec ou sans coma; antécédents d'acidocétose avec ou sans coma.
- Antécédents d'acidose lactique, quels que soient les facteurs déclenchants (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Insuffisance rénale évoquée par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 45 mL/min/1,73 m²), insuffisance rénale grave, insuffisance rénale au stade terminal (IRST) ou chez les patients sous dialyse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Insuffisance hépatique grave, puisqu'elle a été associée, dans certains cas, à une acidose lactique. On doit éviter d'administrer SEGLUROMET[®] chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique.
- Collapsus cardiovasculaire ou états pathologiques associés à l'hypoxémie, comme une insuffisance respiratoire, qui sont souvent reliés à une hyperlactacidémie.
- Pendant une période de stress, soit à la suite d'une infection grave, d'un traumatisme ou d'une chirurgie, et pendant la période de rétablissement.
- Choc ou déshydratation grave.
- Hypersensibilité connue à l'ertugliflozine, à la metformine ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants 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](#).
- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Pendant la période entourant l'administration de produits de contraste iodés, car ces produits peuvent causer une détérioration soudaine de la fonction rénale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut survenir à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement au moyen de SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine) [voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- On doit conseiller aux patients traités avec SEGLUROMET[®] d'éviter toute consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique, car la prise d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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 de SEGLUROMET[®] 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 sur-le-champ au dépistage de l'acidocétose diabétique et **cesser immédiatement** le traitement avec SEGLUROMET[®] 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.
- SEGLUROMET[®] ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique, ni chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- SEGLUROMET[®] 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 : SEGLUROMET[®] 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](#), [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- **Utilisation concomitante avec des médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale :**
On doit user de prudence lorsqu'on utilise de façon concomitante des médicaments qui peuvent diminuer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier des diurétiques de l'anse) ou nuire à l'élimination de la metformine (comme les agents cationiques, qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale), en raison de l'augmentation du risque d'acidose lactique au cours de l'administration concomitante (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

- La dose recommandée de SEGLUROMET[®] est de un comprimé à prendre deux fois par jour avec un repas. Chaque comprimé est une association à teneurs fixes de deux médicaments, soit l'ertugliflozine et le chlorhydrate de metformine. Chez les patients qui reçoivent de la metformine, passer aux comprimés SEGLUROMET[®] contenant 2,5 mg d'ertugliflozine et la dose équivalente de metformine la plus proche sur le plan thérapeutique. Les patients traités au moyen de l'ertugliflozine et de la metformine en comprimés distincts et qui passent aux comprimés SEGLUROMET[®] doivent recevoir la même dose quotidienne d'ertugliflozine et de metformine déjà prescrite ou la dose équivalente de metformine la plus proche sur le plan thérapeutique. La dose quotidienne maximale est de 15 mg pour l'ertugliflozine et de 2 000 mg pour la metformine.
- Chez les patients présentant les signes d'une déplétion volumique, il faut corriger cette affection avant d'instaurer un traitement avec SEGLUROMET[®] (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique doivent être passés en revue avant que l'instauration d'un traitement contenant de la metformine soit envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SEGLUROMET[®] ou de chacun de ses composants 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 SEGLUROMET[®] n'est requis en fonction de l'âge. Cependant, les patients âgés peuvent être atteints d'insuffisance rénale et présenter un risque accru d'effets indésirables liés à la déplétion volumique. Étant donné qu'une altération de la fonction rénale peut survenir après l'instauration du traitement avec l'ertugliflozine, SEGLUROMET[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus. La metformine étant excrétée en grande partie par les reins, les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de leur fonction rénale associée au vieillissement et d'être à risque de développer une acidose lactique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'évaluation régulière de la fonction rénale est essentielle.

Insuffisance rénale : L'efficacité de SEGLUROMET[®] diminue à mesure que la fonction rénale se détériore (voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)). Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement avec SEGLUROMET[®], puis périodiquement 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](#)).

SEGLUROMET[®] 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 d'insuffisance rénale au stade terminal ainsi que chez les patients dialysés (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il ne faut pas instaurer un traitement avec SEGLUROMET[®] chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m². L'utilisation de SEGLUROMET[®] est déconseillée chez les patients dont le DFGe se situe constamment entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m². Il faut cesser le traitement avec SEGLUROMET[®] 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 CLINIQUE](#)).

Aucun ajustement de la dose de SEGLUROMET[®] n'est indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²).

Interruption du traitement en raison d'examens radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés :

Il faut suspendre l'administration de SEGLUROMET[®] au moment ou avant de réaliser un examen radiologique à l'aide d'un produit de contraste iodé chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m²; chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque; ou chez les patients qui recevront le produit de contraste iodé par voie intra-artérielle. Le DFGe doit être réévalué 48 heures après l'examen d'imagerie; il convient de reprendre le traitement avec SEGLUROMET[®] une fois que la fonction rénale est jugée stable et acceptable (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance hépatique : SEGLUROMET[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et il ne doit pas être utilisé chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration de metformine à des patients présentant un trouble de la fonction hépatique a été associée, dans certains cas, à l'acidose lactique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.3 Administration

Prendre SEGLUROMET[®] deux fois par jour, avec un repas.

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de SEGLUROMET[®], il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne faut pas prendre deux doses de SEGLUROMET[®] au même moment.

5 SURDOSAGE

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

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement du surdosage avec SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine).

Ertugliflozine

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

Chlorhydrate de metformine

On ne dispose que de données limitées au sujet d'un surdosage important avec le chlorhydrate de metformine. Cependant, en cas de surdosage, il est probable que les effets indésirables soient de plus grande intensité. Parmi ces effets indésirables, on compte malaise épigastrique, nausées et vomissements suivis par de la diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. Dans les cas où de tels symptômes persistent, la possibilité d'une acidose lactique doit être exclue. Le médicament doit être cessé, et un traitement symptomatique adéquat doit être instauré.

Des cas de surdosage ont été observés avec le chlorhydrate de metformine, des doses de plus de 50 g ayant été ingérées. Une hypoglycémie a été constatée dans environ 10 % des cas, mais aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a pu être établi. Une acidose lactique a été observée dans environ 32 % des cas de surdosage avec la metformine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La metformine est dialysable, sa clairance pouvant atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut s'avérer utile afin d'éliminer la quantité de metformine accumulée lorsqu'on soupçonne un surdosage.

Une pancréatite peut survenir en raison d'un surdosage avec la metformine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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	Formes posologiques/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés 2,5 mg/500 mg* 2,5 mg/1 000 mg* 7,5 mg/500 mg* 7,5 mg/1 000 mg*	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer rouge, povidone et stéarate de magnésium.

* Ertugliflozine (sous forme d'acide L-pyroglytamique d'ertugliflozine) et chlorhydrate de metformine

SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine) est offert dans les teneurs indiquées ci-dessous.

Le comprimé SEGLUROMET[®] à 2,5 mg/500 mg est rose, de forme ovale et enrobé par film. Il porte l'inscription « 2.5/500 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 60.

Le comprimé SEGLUROMET[®] à 2,5 mg/1 000 mg est rose, de forme ovale et enrobé par film. Il porte l'inscription « 2.5/1000 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 60.

Le comprimé SEGLUROMET[®] à 7,5 mg/500 mg est rouge, de forme ovale et enrobé par film. Il porte l'inscription « 7.5/500 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 60.

Le comprimé SEGLUROMET[®] à 7,5 mg/1 000 mg est rouge, de forme ovale et enrobé par film. Il porte l'inscription « 7.5/1000 » gravée d'un côté et est lisse de l'autre. Les comprimés sont offerts en flacons de 60.

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 SEGLUROMET[®] 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 SEGLUROMET[®] est déconseillée chez les patients qui présentent une déplétion volumique. En raison de son mode d'action, l'ertugliflozine, un composant de

SEGLUROMET[®], 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 SEGLUROMET[®] (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 SEGLUROMET[®] (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

États hypoxiques :

Chlorhydrate de metformine

Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes (p. ex., insuffisance cardiaque congestive aiguë, infarctus aigu du myocarde et autres affections caractérisées par l'hypoxémie) a été lié à l'acidose lactique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme](#)) et peut également entraîner une azotémie prérénale. En présence de telles affections, le traitement au moyen de SEGLUROMET[®] doit être immédiatement interrompu.

Système endocrinien/métabolisme

Acidocétose diabétique :

Ertugliflozine

SEGLUROMET[®] 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 SEGLUROMET[®].

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, l'un des composants de SEGLUROMET[®] (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 SEGLUROMET® et procéder au dépistage de l'acidocétose diabétique.

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

Hypoglycémie :

Ertugliflozine

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

Chlorhydrate de metformine

L'hypoglycémie ne survient pas chez les patients traités au moyen de la metformine en monothérapie, dans des conditions normales. Cependant, les patients peuvent souffrir d'hypoglycémie si leur apport énergétique est insuffisant, s'ils se livrent à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'ils prennent un autre antidiabétique ou de l'alcool de façon concomitante.

Les personnes âgées, affaiblies ou dont l'alimentation est déficiente, ainsi que les patients atteints d'insuffisance surrénalienne, hypophysaire ou hépatique ou qui présentent une intoxication alcoolique, sont particulièrement vulnérables aux effets hypoglycémisants. Chez les personnes âgées ou qui prennent des bêta-bloquants, l'hypoglycémie peut s'avérer difficile à déceler.

Hypothyroïdie :

Chlorhydrate de metformine

La metformine entraîne une réduction du taux d'hormone thyroïdienne (thyroid stimulating hormone [TSH]) dans le sang chez les patients traités ou non en raison d'une hypothyroïdie (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une surveillance régulière du taux de TSH est recommandée chez les patients qui présentent une hypothyroïdie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Des études ont montré que la metformine réduisait les taux plasmatiques de TSH, souvent jusqu'à des valeurs sous les normales, lorsqu'elle était administrée à des patients présentant une hypothyroïdie pour laquelle ils ne recevaient aucun traitement ou à des patients présentant une hypothyroïdie traités efficacement au moyen de la lévothyroxine. La réduction des taux plasmatiques de TSH causée par la metformine n'est pas observée lorsque cette dernière est administrée aux patients ayant une fonction thyroïdienne normale. Il semblerait que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez les patients présentant une hypothyroïdie pour laquelle ils sont traités avec la lévothyroxine, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou abandonnée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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 le traitement au moyen de l'ertugliflozine (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient d'instaurer une surveillance du taux de LDL-C chez les patients traités avec SEGLUROMET® et de prescrire le traitement qui s'impose (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Acidose lactique :

Chlorhydrate de metformine

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement au moyen de SEGLUROMET®. Cette complication cause la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires importantes. L'acidose lactique se définit par une élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), une diminution du pH sanguin, un déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et une élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand la metformine est mise en cause, la concentration plasmatique du médicament se révèle généralement supérieure à 5 mcg/mL.

Chez les patients traités au moyen du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 patients-années, et environ 0,015 décès par 1 000 patients-années). Parmi les cas rapportés, on comptait principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale marquée, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique présentent un risque plus élevé d'acidose lactique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Il est

essentiel d'assurer une surveillance étroite de la fonction rénale, en particulier chez les personnes âgées. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge des patients (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)). Chez les patients traités avec la metformine, le risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament.

De plus, il faut interrompre immédiatement l'administration de SEGLUROMET[®] en présence de toute affection liée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme un trouble de la fonction hépatique peut se traduire par une diminution importante de la capacité d'éliminer le lactate, il faut généralement éviter d'administrer la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évoquant une telle affection.

On doit conseiller aux patients traités avec SEGLUROMET[®] d'éviter toute consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool potentialise les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement le traitement au moyen de SEGLUROMET[®] avant tout examen radiologique réalisé à l'aide d'un produit de contraste administré par voie intravasculaire ou toute intervention chirurgicale.

L'acidose lactique apparaît souvent de façon discrète et ne s'accompagne que de symptômes non spécifiques comme des malaises, une myalgie, une détresse respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension et à des bradyarythmies résistantes aux médicaments. Les patients et leur médecin doivent être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et on doit demander aux patients d'aviser immédiatement leur médecin si de tels symptômes surviennent. On doit interrompre le traitement au moyen de SEGLUROMET[®] jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. À cette fin, le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate et de la metformine peuvent s'avérer utiles. Une fois la glycémie équilibrée avec toute dose de metformine, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament. Une acidose lactique ou une autre affection grave pourraient être à l'origine de l'apparition tardive de ces symptômes.

Chez les patients traités au moyen de la metformine, une concentration plasmatique veineuse de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être attribuable à d'autres causes, notamment à une maîtrise inadéquate du diabète, à l'obésité, à une activité physique intense ou à des problèmes techniques lors de la manipulation de l'échantillon.

En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), on doit soupçonner une acidose lactique chez les patients diabétiques qui présentent une acidose métabolique.

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. En présence de cette affection, il faut interrompre immédiatement le traitement avec SEGLUROMET[®] et prendre sans tarder les mesures de soutien générales. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques

favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique et Fonction rénale](#)).

Les médecins doivent apprendre à leurs patients à reconnaître les symptômes évoquant une acidose lactique. Si une acidose de tout type survient, il importe de mettre fin au traitement avec SEGLUROMET[®] et d'hospitaliser le patient, et ce, sans délai.

Modification de l'état clinique des patients dont le diabète était auparavant maîtrisé :

Chlorhydrate de metformine

Chez les patients atteints de diabète auparavant bien maîtrisé au moyen de SEGLUROMET[®] qui présentent des anomalies biochimiques ou une maladie clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie), on doit chercher rapidement les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation des patients doit comporter un dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de SEGLUROMET[®] immédiatement et prendre les mesures de soutien appropriées.

Perte de la maîtrise glycémique :

Chlorhydrate de metformine

Une perte temporaire de la maîtrise glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez les patients dont le diabète était maîtrisé au moyen d'un traitement antidiabétique, quel qu'il soit. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement au moyen de SEGLUROMET[®] et de le remplacer temporairement par de l'insuline. Le traitement au moyen de SEGLUROMET[®] pourra être repris une fois l'épisode aigu terminé.

Chez bon nombre de patients, l'efficacité des antidiabétiques oraux dans la réduction de la glycémie et l'atteinte de valeurs cibles diminue avec le temps. On parle alors d'échec secondaire, un phénomène qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la réponse au médicament. Celui-ci se distingue de l'échec primaire, caractérisé par l'inefficacité du médicament lors du traitement initial.

En cas d'échec secondaire avec SEGLUROMET[®], d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Taux de vitamine B₁₂ :

Chlorhydrate de metformine

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients traités au moyen de la metformine. Par conséquent, le dosage sérique de cette vitamine est conseillé, au moins tous les ans ou tous les 2 ans, chez les patients qui reçoivent SEGLUROMET[®] pendant une longue période.

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution du taux sérique de vitamine B₁₂, auparavant normal, chez environ 7 % des

participants qui recevaient la metformine, sans constater de manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement attribuable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble se résorber rapidement après l'arrêt du traitement au moyen de la metformine ou la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans chez les patients traités au moyen de SEGLUROMET[®]. Les anomalies apparentes doivent également être évaluées et prises en charge de façon adéquate (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)). Certaines personnes (qui présentent un apport en vitamine B₁₂ ou en calcium insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) semblent prédisposées à une réduction du taux de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales.

Un traitement prolongé au moyen de la metformine a été associé à une diminution de la concentration sérique de vitamine B₁₂ qui peut causer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été associés au traitement avec la metformine, l'un des composants de SEGLUROMET[®], en présence d'une carence en vitamine B₁₂ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B₁₂ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Appareil génito-urinaire

Mycoses génitales :

Ertugliflozine

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

Fonction hématologique

Taux élevé d'hémoglobine :

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 SEGLUROMET[®] (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). SEGLUROMET[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients dont le taux d'hémoglobine est élevé.

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves d'anémie hémolytique attribuables à la metformine, dont certains ont connu une issue

fatale, ont été signalés (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Deux mécanismes ont été décrits pour expliquer l'anémie hémolytique immune attribuable à la metformine : la formation d'anticorps contre le complexe érythrocytes-metformine et la formation d'autoanticorps. Il est recommandé de surveiller les paramètres hématologiques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : SEGLUROMET[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et il ne doit pas être utilisé chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ertugliflozine

L'ertugliflozine, un composant de SEGLUROMET[®], n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Chlorhydrate de metformine

L'altération de la fonction hépatique a été associée, dans certains cas, à l'acidose lactique.

Pancréatite :

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves de pancréatite ont été rapportés chez des patients recevant de la metformine (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les cas de pancréatite rapportés sont survenus en raison d'un surdosage aigu avec la metformine (voir [SURDOSAGE](#)) ou chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui présentaient une insuffisance rénale ou une acidose lactique concomitante, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

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 SEGLUROMET[®] (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 l'ertugliflozine.

Avant d'instaurer un traitement avec SEGLUROMET[®], 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 SEGLUROMET[®] 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 SEGLUROMET[®] si ces complications surviennent.

Surveillance et analyses de laboratoire

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

Hématologie : Une évaluation initiale et périodique des paramètres hématologiques (p. ex., hémoglobine/hématocrite et indices globulaires) doit être réalisée régulièrement. Bien que l'anémie mégalo-blastique soit rarement liée à l'emploi de la metformine, la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ doit être exclue si l'on en soupçonne la présence. Il faut donc effectuer périodiquement le dosage sérique de la vitamine B₁₂ chez les patients qui reçoivent SEGLUROMET[®] pendant une longue période, surtout chez les patients atteints d'anémie ou de neuropathie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme](#)).

Une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée chez les patients recevant la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants de la classe des antivitamines K conjointement avec la metformine (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Hypothyroïdie : Une surveillance régulière du taux d'hormone thyroïdienne (TSH) est recommandée chez les patients qui présentent une hypothyroïdie.

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez les patients présentant une hypothyroïdie pour laquelle ils sont traités avec la lévothyroxine, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou abandonnée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

LDL-cholestérol : Le taux de LDL-C doit être mesuré au début du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement avec SEGLUROMET[®], car une augmentation du taux de LDL-C proportionnelle à la dose a été observée lors du traitement avec SEGLUROMET[®] (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Diminution du volume intravasculaire : L'utilisation de SEGLUROMET[®] est déconseillée chez les patients qui présentent une déplétion volumique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Avant d'instaurer un traitement avec SEGLUROMET[®], il faut évaluer l'état volémique, notamment chez les patients à risque, 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, Système cardiovasculaire](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui présentent une déplétion volumique, l'état volémique doit être corrigé avant d'instaurer un traitement avec SEGLUROMET[®] (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 SEGLUROMET[®]. Une surveillance étroite de l'état volémique (p. ex., examen physique, mesures de la tension artérielle, analyses de laboratoire, y compris taux d'hématocrite et d'électrolytes sériques et tests de la fonction rénale) est recommandée chez ces patients. Une interruption temporaire du traitement avec SEGLUROMET[®] doit être envisagée jusqu'à

ce que la perte de liquide soit corrigée.

Fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement avec SEGLUROMET[®], puis périodiquement par la suite. De plus, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les patients dont le DFGe passe sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m². SEGLUROMET[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut cesser le traitement avec SEGLUROMET[®] 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 (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système nerveux

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves d'encéphalopathie attribuables à la metformine ont été rapportés (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'encéphalopathie n'était associée, dans certains cas, ni à l'acidose lactique, ni à l'hypoglycémie, ni à l'insuffisance rénale.

Considérations périopératoires

Chlorhydrate de metformine

Le traitement au moyen de SEGLUROMET[®] doit être interrompu temporairement avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures qui ne nécessitent pas une consommation limitée d'aliments et de liquides). On doit interrompre le traitement avec SEGLUROMET[®] deux jours avant l'intervention chirurgicale. Une fois que les patients ont recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement rénal a été vérifié, jugé stable et donc acceptable, le traitement peut être réinstauré (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction rénale

SEGLUROMET[®] 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 d'insuffisance rénale au stade terminal ainsi que chez les patients dialysés (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement avec SEGLUROMET[®], puis périodiquement par la suite. 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](#)).

Un traitement avec SEGLUROMET[®] 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](#)).

On doit se montrer particulièrement prudent en présence d'un risque d'insuffisance rénale, par

exemple, chez les personnes âgées, en cas de déshydratation lorsqu'on instaure un traitement au moyen d'un antihypertenseur, d'un diurétique ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Une surveillance plus fréquente de ces patients doit donc être envisagée.

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 SEGLUROMET[®], 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 SEGLUROMET[®] (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 SEGLUROMET[®], 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], AINS). Il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement avec SEGLUROMET[®] 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 SEGLUROMET[®] et instaurer un traitement.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est reconnue pour être en grande partie excrétée par les reins, le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte de la fonction rénale.

Utilisation concomitante de médicaments pouvant modifier la fonction rénale ou l'élimination de la metformine : L'utilisation concomitante de médicaments tels que les agents cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale, peut altérer la fonction rénale, entraîner une modification importante des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de la metformine (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Par conséquent, il faut utiliser ces agents avec prudence. La prise concomitante de SEGLUROMET[®] avec ces médicaments en particulier

peut augmenter le risque d'acidose lactique associée à la metformine et, par conséquent, une surveillance plus fréquente des patients à qui de tels médicaments sont prescrits doit être envisagée.

Examens radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés administrés par voie intravasculaire (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomodensitométrie réalisées au moyen de produits de contraste administrés par voie intravasculaire) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une détérioration soudaine de la fonction rénale et a été liée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients traités avec la metformine (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m², chez ceux ayant des antécédents d'insuffisance hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque, ou encore chez les patients à qui des produits de contraste iodés seront administrés par voie intra-artérielle, il faut suspendre l'administration de SEGLUROMET[®] au moment ou avant de réaliser une telle intervention et pendant les 48 heures qui suivent, puis ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation que le fonctionnement de l'appareil rénal est jugé stable et acceptable (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine) est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Les données sur l'utilisation de l'ertugliflozine dans le cadre d'études cliniques chez les femmes enceintes sont très limitées; aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de cette population quant à l'utilisation de SEGLUROMET[®] ou de ses composants pris individuellement. Par conséquent, l'innocuité de SEGLUROMET[®] chez la femme enceinte est inconnue. En cas de grossesse, on doit cesser le traitement avec SEGLUROMET[®].

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](#)).

Chlorhydrate de metformine

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin qui avaient reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ deux à six fois la dose maximale quotidienne recommandée chez l'humain, si l'on compare les surfaces corporelles). La mesure des concentrations fœtales a montré la présence d'une barrière placentaire partielle à la metformine. Étant donné que les résultats des études de reproduction effectuées chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les résultats chez l'humain, SEGLUROMET[®] est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

SEGLUROMET[®] est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude sur les composants réunis dans SEGLUROMET[®] n'a été réalisée chez des animaux qui allaitent.

Ertugliflozine

Il n'existe aucune donnée quant à la présence de l'ertugliflozine dans le lait maternel humain ni quant à ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. L'ertugliflozine est présente dans le lait des rates qui allaitent. Puisque la maturation des reins chez l'humain se produit d'abord *in utero*, puis au cours des 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 SEGLUROMET[®] est utilisé pendant l'allaitement.

Chlorhydrate de metformine

Chez des rates qui allaitent, les études montrent que la metformine est excrétée dans le lait et atteint des taux comparables à ceux décelés dans le plasma. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très petites quantités.

7.1.3 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.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Comme le vieillissement est associé à une diminution de la fonction rénale et le risque d'effets indésirables graves est plus important en présence d'une atteinte rénale, SEGLUROMET[®] doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées (voir [INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

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 SEGLUROMET[®] ait une efficacité antihyperglycémique réduite chez les patients âgés présentant une dysfonction rénale (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ces patients diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes, bien que d'autres résultats

cliniques rapportés n'aient mis en évidence aucune différence à cet égard. Le risque d'acidose lactique associé à la prise de metformine augmente avec l'âge des patients, car les sujets âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque que ceux plus jeunes. L'évaluation de la fonction rénale doit donc être réalisée sur une base plus fréquente chez les patients âgés (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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 des données, 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 étaient semblables entre les différents groupes.

Chlorhydrate de metformine

Acidose lactique : Très rare ($< 1/10\ 000$ et cas isolés) [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [SURDOSAGE](#)]. L'acidose lactique est un effet indésirable grave qui entraîne la mort dans environ 50 % des cas.

Troubles gastro-intestinaux : Très fréquents ($> 1/10$). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences et anorexie) sont les effets indésirables le plus souvent reliés à la metformine et sont environ 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent ce médicament en monothérapie que chez ceux recevant un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement.

Comme la diarrhée et les vomissements importants peuvent être une cause de déshydratation et d'azotémie prérénale, le traitement au moyen de SEGLUROMET® doit être interrompu temporairement en présence de tels symptômes.

Chez les patients dont le diabète est bien maîtrisé au moyen de la metformine, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne doit pas être associée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

Sens : Fréquents ($\geq 1/100$). Altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

Troubles dermatologiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). Les réactions cutanées telles qu'un érythème, un prurit ou l'urticaire sont très rares.

Troubles hématologiques : Dans de rares cas ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), il est possible d'observer une diminution de l'absorption et de la concentration sérique de la vitamine B₁₂ lors de l'utilisation à long terme de la metformine. Ces facteurs doivent être pris en considération en présence d'une anémie mégaloblastique.

Troubles hépatiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). On a rapporté des cas isolés de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et d'hépatite qui ont montré des signes de résolution après l'arrêt du traitement avec la metformine.

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.

Ertugliflozine et metformine

Dans le cadre de deux études cliniques contrôlées par placebo d'une durée de 26 semaines et dont les données ont été regroupées, l'innocuité de l'ertugliflozine en association avec la metformine a été évaluée chez 1 083 patients atteints de diabète de type 2, l'une des études utilisant l'ertugliflozine comme traitement d'appoint à la metformine et l'autre utilisant l'ertugliflozine comme traitement d'appoint à l'association sitagliptine et metformine (voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)). La fréquence et le type des effets indésirables observés lors de ces deux études étaient semblables à ceux des effets indésirables observés avec l'ertugliflozine utilisée en monothérapie. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé dans les données regroupées de ces deux études contrôlées par placebo sur l'ertugliflozine en association avec la metformine, par rapport aux trois études contrôlées par placebo portant sur l'ertugliflozine (voir le tableau 2).

Ertugliflozine

Données regroupées tirées d'études contrôlées par placebo

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

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

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients atteints de diabète de type 2 ayant été traités avec 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 n = 519	Ertugliflozine à 15 mg n = 510	Placebo n = 515
Infections et infestations			
Mycoses génitales chez la femme [†]	9,1 %	12,2 %	3,0 %
Mycoses génitales chez l'homme [‡]	3,7 %	4,2 %	0,4 %
Infections urinaires [§]	4,0 %	4,1 %	3,9 %
Rhinopharyngite	2,5 %	2,0 %	2,3 %
Troubles du système nerveux			
Céphalées	3,5 %	2,9 %	2,3 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	1,7 %	2,5 %	2,3 %
Troubles rénaux et urinaires			
Augmentation de la miction [¶]	2,7 %	2,4 %	1,0 %
Investigations			
Perte de poids	1,2 %	2,4 %	1,0 %

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

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

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

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

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

Description d'effets indésirables particuliers

Ertugliflozine

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

Mycoses génitales : Les données regroupées des trois études cliniques contrôlées par placebo montrent qu'une mycose génitale (p. ex., candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvovaginale, mycose vulvovaginale, vulvovaginite) est survenue chez 9,1 %, 12,2 % et 3,0 % des femmes ayant reçu 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

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 (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)

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

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

Dans le cadre d’une étude de 52 semaines comparant l’efficacité et l’innocuité de l’ertugliflozine à raison de 5 mg et de 15 mg, par rapport 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 antihyperglycémifiants, 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 des trois études cliniques contrôlées par placebo, des effets indésirables liés à la déplétion volumique (p. ex., déshydratation, vertiges orthostatiques, présyncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) ont été signalés par 0,8 %, 1,0 % et 1,7 % des patients ayant reçu 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 (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), lors de laquelle des effets indésirables ont été signalés par 4,4 %, 1,9 % et 0 % des patients ayant reçu 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.

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

Ertugliflozine

Troubles généraux et au site d'administration : soif².

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

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

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

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

² Comprend la soif et la polydipsie.

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.

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées de 29 semaines, on a observé une réduction asymptomatique de la concentration sérique de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales chez environ 9 % des patients traités au moyen de la metformine en monothérapie; aucune diminution importante de la concentration sérique d'acide folique n'a cependant été observée. Cinq cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine, et aucune augmentation de la fréquence des neuropathies n'a été observée. Cependant, des cas graves de neuropathie périphérique ont été associés au traitement avec la metformine après la commercialisation du produit chez les patients qui présentent un déficit en vitamine B₁₂ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit](#)).

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.

Chlorhydrate de metformine

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie hémolytique, qui a eu une issue fatale dans certains cas (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulences, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ou hépatite montrant des signes de résolution après l'arrêt du traitement avec la metformine, hépatite auto-immune, atteinte hépatique provoquée par un médicament, hépatite, pancréatite (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Investigations : augmentation du taux d'acide lactique. Réduction du taux d'hormone thyroïdienne dans le sang chez les patients atteints d'hypothyroïdie, traitée ou non (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, diminution de l'absorption et de la concentration sérique de la vitamine B₁₂ lors de l'utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit, neuropathie périphérique chez les patients présentant un déficit en vitamine B₁₂ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), hypomagnésémie en raison de diarrhée.

Troubles du système nerveux : encéphalopathie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Ertugliflozine et chlorhydrate de metformine

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'a été réalisée avec SEGLUROMET[®]; cependant, de telles études ont été réalisées avec l'ertugliflozine et la metformine, les composants de SEGLUROMET[®] 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 les enzymes UGT1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro* et s'est avérée un faible inhibiteur (CI₅₀ >39 mcM) des enzymes UGT1A1 et 1A4. Les dérivés glucuronides de l'ertugliflozine n'ont pas eu d'effet inhibiteur sur les enzymes UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro*. Globalement, il est peu probable que l'ertugliflozine ait un effet sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments éliminés par ces enzymes. L'ertugliflozine est un substrat des transporteurs de la glycoprotéine P (P-GP) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP); elle n'est pas un substrat des transporteurs d'anions organiques (OAT1, OAT3), des transporteurs de cations organiques (OCT1, OCT2), ni des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3). Ni l'ertugliflozine ni les dérivés glucuronides de l'ertugliflozine n'ont d'effet inhibiteur 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.

Évaluation *in vivo* des interactions médicamenteuses :

Chlorhydrate de metformine

Au cours des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, la prise concomitante de metformine chez des volontaires en santé n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène.

La metformine est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, elle est moins susceptible d'interagir avec les médicaments fortement liés à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, comparativement aux sulfonurées qui sont fortement liées aux protéines sériques.

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

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

Médicament administré conjointement	Dose du médicament administré conjointement	Dose 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 SEGLUROMET[®] et d’un diurétique, en particulier un diurétique de l’anse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chlorhydrate de metformine

Inhibiteurs de l’anhydrase carbonique : Le topiramate ou d’autres inhibiteurs de l’anhydrase carbonique (p. ex., zonisamide, acétazolamide ou dichlorphénamide) causent souvent une diminution du taux de bicarbonate sérique et entraînent une acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique. La prise concomitante de ces médicaments avec SEGLUROMET[®] peut augmenter le risque d’acidose lactique. Envisager une surveillance plus fréquente de ces patients.

Glyburide : Au cours d’une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l’administration de doses uniques, l’administration conjointe de doses de metformine et de glyburide chez des patients atteints de diabète de type 2 n’a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la metformine. Cependant, on a observé une réduction très variable de l’ASC et de la C_{max} du glyburide. Comme l’étude ne portait que sur l’administration de doses uniques et qu’aucun lien n’a pu être établi entre la concentration sanguine et les effets pharmacodynamiques du glyburide, on ignore quelle est la portée clinique de cette interaction.

Furosémide : Au cours d’une étude sur les interactions médicamenteuses, l’administration concomitante d’une dose unique de metformine et de furosémide chez des volontaires en bonne

santé a entraîné une modification des paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments. Le furosémide a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{\max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC des concentrations sanguines de metformine; on n'a cependant observé aucune variation significative de la clairance rénale de la metformine. L'administration de la metformine conjointement avec le furosémide a quant à elle entraîné une diminution de la C_{\max} et de l'ASC du furosémide de 31 % et de 12 %, respectivement, par rapport au furosémide en monothérapie, et une diminution de 32 % de la demi-vie terminale. Cependant, on n'a observé aucune variation significative de la clairance rénale du furosémide. Il n'existe aucune donnée sur les interactions suivant l'administration à long terme de la metformine conjointement avec le furosémide.

Nifédipine : Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses réalisée chez des volontaires en bonne santé, l'administration conjointe d'une dose unique de metformine et de nifédipine a entraîné une hausse de la C_{\max} plasmatique et de l'ASC de la metformine de 20 % et de 9 %, respectivement, ainsi qu'une augmentation de la quantité de metformine excrétée dans l'urine. Cependant, on n'a constaté aucun effet sur le T_{\max} et la demi-vie d'élimination. La nifédipine semble accroître l'absorption de la metformine. La metformine n'a exercé qu'un effet minimal sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Médicaments qui réduisent la clairance de la metformine : L'administration concomitante de médicaments qui interagissent avec les systèmes courants de transports tubulaires du rein jouant un rôle dans l'excrétion rénale de la metformine (p. ex., les transporteurs de cations organiques 2 [OCT2] / les inhibiteurs de l'extrusion de multiples médicaments et de toxines [MATE], comme la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) pourrait accroître l'exposition générale à la metformine et augmenter le risque d'acidose lactique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Au cours d'études sur les interactions médicamenteuses, à la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples de metformine conjointement avec la cimétidine, on a constaté une hausse de la concentration maximale et de l'ASC plasmatiques et sanguines de la metformine de 60 % et de 40 %, respectivement. Aucune variation de la demi-vie d'élimination n'a été observée au cours de l'étude portant sur l'évaluation de doses uniques. La metformine n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Une surveillance étroite de la maîtrise glycémique, un ajustement de la dose tenant compte des valeurs posologiques recommandées et une modification du traitement antidiabétique doivent être envisagés lorsque ces agents sont administrés en concomitance.

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance de la glycémie est recommandée, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou abandonnée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), ainsi qu'un ajustement de la dose de SEGLUROMET[®], au besoin.

Anticoagulants : L'administration conjointe de la phenprocoumone, un anticoagulant, et de la metformine a entraîné une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone. Par conséquent, une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée chez les patients recevant la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants de la classe des antivitamines K conjointement avec la metformine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez ces patients, une augmentation importante du temps de prothrombine

peut survenir avec l'arrêt du traitement avec SEGLUROMET[®], ainsi qu'une augmentation du risque d'hémorragie.

Autres : D'autres médicaments tendent à causer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de maîtrise de la glycémie. Parmi ces médicaments, on compte les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne (p. ex., la lévothyroxine), les œstrogènes, les œstrogènes avec progestatifs, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les sympathicomimétiques, les inhibiteurs des canaux calciques, l'isoniazide et les β 2-agonistes.

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux entraîner une baisse de la glycémie. Les patients qui reçoivent SEGLUROMET[®] conjointement avec l'un de ces produits doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de conserver une maîtrise glycémique adéquate.

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique, car ils ont la capacité d'altérer la fonction rénale (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.3 Interactions médicament-aliment

L'administration de SEGLUROMET[®] avec un repas riche en matières grasses et en calories réduit la C_{\max} de l'ertugliflozine de 41 % et prolonge le T_{\max} de 1 heure. La nourriture a diminué de 29 % la C_{\max} moyenne de la metformine, mais elle n'a eu aucun effet significatif sur l' ASC_{inf} de l'ertugliflozine et de la metformine, comparativement aux sujets à jeun. Les effets observés des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ertugliflozine et de la metformine ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique.

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 de la maîtrise 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 la maîtrise glycémique.

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

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

Chlorhydrate de metformine

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une détérioration soudaine de la fonction rénale et a été liée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients traités avec la metformine (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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 SEGLUROMET[®] n'ont pas été étudiés de façon particulière.

On doit demander aux patients traités au moyen de SEGLUROMET[®] d'éviter toute consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique, car celle-ci potentialise les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Le risque d'acidose lactique augmente en présence d'une intoxication alcoolique aiguë, en particulier dans les cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool et des médicaments contenant de l'alcool.

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

Aucune étude formelle n'a été menée avec SEGLUROMET[®] 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 chlorhydrate de metformine

SEGLUROMET[®] réunit deux antihyperglycémiantes 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 le chlorhydrate de metformine, un médicament de la classe des biguanides.

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.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant,

observé seulement chez l'humain ou chez l'animal diabétique, et uniquement en présence de sécrétion d'insuline. La metformine administrée seule aux doses thérapeutiques n'entraîne pas d'hypoglycémie chez l'humain ni chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La metformine n'exerce aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, mais on a émis l'hypothèse qu'elle puisse accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser la fixation de cette hormone sur les sites récepteurs périphériques. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface des cellules.

10.2 Pharmacodynamie

Ertugliflozine

Excrétion urinaire du glucose et volume urinaire

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

Électrophysiologie cardiaque

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

Chlorhydrate de metformine

Il existe peu de données sur la relation entre pharmacodynamique et pharmacocinétique, et l'effet de la metformine sur la maîtrise glycémique ne peut donc pas être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. Les concentrations tissulaires de metformine dans les doubles sites cibles du foie et des muscles semblent fournir plus d'informations, et le compartiment profond de metformine approvisionnant ces tissus est essentiel et lié aux concentrations plasmatiques. Ce point de vue corrobore l'observation clinique voulant que l'action hypoglycémiant de la metformine prenne du temps pour pleinement s'exprimer et aussi que l'activité ne soit pas immédiatement perdue lors du retrait du médicament.

10.3 Pharmacocinétique

Ertugliflozine et chlorhydrate de metformine

SEGLUROMET[®] s'est avéré bioéquivalent aux doses correspondantes de comprimés d'ertugliflozine et de metformine administrés en concomitance.

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} moyenne étaient respectivement de 398 ng.h/mL et 81,3 ng/mL avec l'ertugliflozine administrée à raison de 5 mg une fois par jour et de 1 193 ng.h/mL et 268 ng/mL avec l'ertugliflozine administrée à raison de 15 mg une fois par jour. L'état d'équilibre est atteint après 4 à 6 jours d'administration d'une dose unique quotidienne d'ertugliflozine. La pharmacocinétique de l'ertugliflozine n'est pas liée au temps et, après l'administration de doses multiples, l'ertugliflozine s'accumule dans le plasma à des concentrations allant jusqu'à 10 à 40 %.

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

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

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

Les valeurs de l'excrétion urinaire du glucose pour une période de 24 heures à l'état d'équilibre avec les doses de 7,5 mg une fois par jour et de 15 mg une fois par jour étaient semblables, de même qu'avec les doses de 2,5 mg deux fois par jour et de 5 mg une fois par jour, ce qui laisse présumer aucune différence significative quant aux paramètres pharmacocinétiques du produit, qu'il soit utilisé dans le cadre d'un traitement biquotidien ou monoquotidien. L'exposition générale moyenne (ASC) au médicament à l'état d'équilibre était similaire après une administration monoquotidienne ou biquotidienne de doses totales de 5 mg ou de 15 mg par jour.

Absorption :

Ertugliflozine et chlorhydrate de metformine

Les effets d'un repas riche en matières grasses sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine et de la metformine quand elles sont administrées sous la forme de comprimés SEGLUROMET[®] sont comparables à ceux rapportés avec les comprimés pris individuellement. La nourriture n'a eu aucun effet significatif sur l'ASC_{inf} de l'ertugliflozine et de la metformine, mais elle a diminué d'environ 41 % la C_{max} moyenne de l'ertugliflozine, et d'environ 29 % la C_{max} moyenne de la metformine comparativement aux sujets à jeun. Les aliments retardent de 1,5 à 2,5 heures le T_{max} de l'ertugliflozine et de 2,25 à 4,0 heures celui de la metformine.

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 %.

Chlorhydrate de metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur environ 6 heures.

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.

Chlorhydrate de metformine

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. Le pic sanguin est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent possiblement un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution (Vd) se situait entre 63 et 276 L.

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 %).

Chlorhydrate de metformine

La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est d'environ 1 à 2 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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 ont été retrouvés 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.

Chlorhydrate de metformine

Le médicament est excrété dans l'urine à une clairance rénale élevée d'environ 450 mL/min.

La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

Populations et situations particulières

Enfants : Aucune étude n'a été réalisée avec SEGLUROMET® 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_T médiane a varié de moins de 14 % pour tous les autres âges (moins de 45 ans et plus de 55 ans). Cependant, dans l'ensemble des études cliniques, la fréquence des effets indésirables liés à la déplétion volumique était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes traités avec SEGLUROMET® (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chlorhydrate de metformine

Lors d'études cliniques contrôlées sur la metformine, le nombre de patients âgés n'était pas suffisamment élevé pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes.

Sexe :

Ertugliflozine

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

Origine ethnique :

Ertugliflozine

D'après une analyse 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 DFG_e, et n'a pas été jugée pertinente sur le plan clinique.

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.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques de la metformine n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Ertugliflozine et chlorhydrate de metformine

Aucune étude sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'ertugliflozine et de la metformine après l'administration de SEGLUROMET® 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, a augmenté en moyenne de 1,6 fois, 1,7 fois et 1,6 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. La C_{max} a augmenté de 1,4 fois chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et a diminué de 0,1 fois chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave. Ces augmentations de l'ASC de l'ertugliflozine et ces variations de la C_{max} ne sont pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique. Par contre, plus l'atteinte rénale était grave, plus l'excrétion urinaire du glucose sur une période de 24 heures était faible (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La liaison aux protéines plasmatiques de l'ertugliflozine n'était pas altérée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chlorhydrate de metformine

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, les demi-vies plasmatique et sanguine de la metformine sont prolongées et la clairance rénale est réduite (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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 le cinquième et le 95^e percentile des poids observés) était associé à une variation de l'ASC_{tau} d'au plus 31 %, qui n'a pas été jugée pertinente sur le plan clinique.

Polymorphisme génétique :

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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

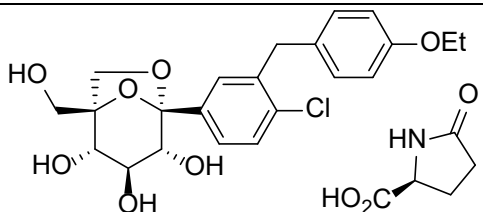
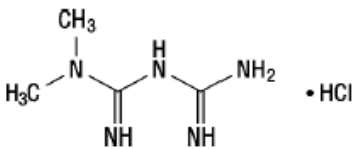
Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

SEGLUROMET[®] contient de l'ertugliflozine (sous la forme d'ertugliflozine co-cristallisée avec de l'acide L-pyroglutamique), un inhibiteur du SGLT-2 et du chlorhydrate de metformine, un médicament de la classe des biguanides.

	Ertugliflozine	Metformine
Dénomination commune	Acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine	Chlorhydrate de metformine*
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-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylique	Chlorhydrate de diamide <i>N,N</i> -diméthylimidodicarbonimidique
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 ₄ H ₁₁ N ₅ •HCl
Poids moléculaire	436,88 daltons (ertugliflozine)/ 566,00 daltons (acide L-pyroglutamique d'ertugliflozine)	165,63**
Formule développée		

	Ertugliflozine	Metformine
Propriétés physicochimiques	<p>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.</p>	<p>Le chlorhydrate de metformine est un composé cristallin blanc ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme. La valeur de la pKa de la metformine est de 12,4. Le pH de la solution aqueuse de chlorhydrate de metformine à 1 % est de 6,68.</p>

* Le chlorhydrate de metformine n'est apparenté à aucune autre classe d'antihyperglycémiant oraux sur le plan chimique ou pharmacologique.

** Poids moléculaire

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les études cliniques sur l'efficacité décrites ci-dessous visaient l'évaluation de l'efficacité du comprimé d'ertugliflozine et celle du comprimé de chlorhydrate de metformine administrés conjointement, et non sous leur forme réunie SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine). Cependant, la biodisponibilité de SEGLUROMET[®] (comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine) est comparable à celle du comprimé d'ertugliflozine et celle du comprimé de chlorhydrate de metformine, administrés conjointement, aux mêmes doses respectives (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

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

14.1 Protocole des études et données démographiques

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

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen, années (tranche d'âge)	Sexe (% H/F)
Traitement d'appoint à la metformine					
P007/1017	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg vs placebo Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 26 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 207 Ertugliflozine à 15 mg : 205 Placebo : 209	56,6 (24 à 79)	46,4/53,6
P002/1013	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg ou Glimépiride ajusté à la hausse jusqu'à une dose maximale de 6 ou 8 mg/jour Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 52 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 448 Ertugliflozine à 15 mg : 441 Glimépiride : 437	58,2 (22 à 86)	48,5/51,5
Traitement d'appoint à l'association metformine et sitagliptine					
P006/1015	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Ertugliflozine à 5 mg ou à 15 mg vs placebo Comprimés, voie orale, une fois par jour Période principale de traitement : 26 semaines	Ertugliflozine à 5 mg : 156 Ertugliflozine à 15 mg : 154 Placebo : 153	59,1 (34 à 84)	56,9/43,1

14.2 Résultats des études

Traitement d'appoint à la metformine

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

Dans l'étude P007/1017, les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) pour recevoir 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 à base de metformine déjà en cours. Sur l'ensemble des patients répartis au hasard et traités, 15 % avaient au moins 65 ans et moins de 75 ans, tandis que

0,6 % avaient au moins 75 ans. L'IMC moyen était de 30,9 kg/m², et 66,2 % des patients étaient de race blanche, avec une proportion plus faible d'Asiatiques (16,1 %), de Noirs (10,3 %) et d'autres races (7,4 %). Dans cette étude, la durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 8,0 ans.

Pour ce qui est du paramètre principal, le traitement avec 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 8).

Tableau 8 – Résultats après 26 semaines (ADLI)* d'une étude contrôlée par placebo évaluant l'ertugliflozine comme traitement d'appoint à la metformine

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

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

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

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

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

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

Traitement d'appoint à la metformine –

Étude contrôlée par comparateur actif évaluant l'ertugliflozine par rapport au glimépiride

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

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

Pour ce qui est du paramètre principal, seul le traitement avec l'ertugliflozine à 15 mg par jour était non inférieur au glimépiride après 52 semaines de traitement (voir le tableau 9).

Tableau 9 – Résultats après 52 semaines (ADLI)* d'une étude contrôlée par comparateur actif évaluant l'ertugliflozine par rapport au glimépiride comme traitement d'appoint à la metformine

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

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

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

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

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

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

Traitement d'appoint à l'association metformine et 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 10).

Tableau 10 – Résultats d'une étude de 26 semaines (ADLI)* contrôlée par placebo évaluant l'ertugliflozine comme traitement d'appoint à l'association metformine et sitagliptine

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

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

[†] 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.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucune étude chez l'animal évaluant la carcinogénèse, la mutagenèse et les effets sur la fertilité n'a été menée avec l'association de produits réunis dans SEGLUROMET®.

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. Cependant, la dose de 500 mg/kg a provoqué des vomissements.

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

Carcinogénèse

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 à la dose de 15 mg/kg/jour comprenaient une fréquence accrue du phéochromocytome bénin de la médullosurrénale chez les rats mâles. Ce résultat pourrait être lié à une malabsorption des glucides causant une altération de l'homéostasie du calcium, qui a été associée au développement d'un phéochromocytome chez le rat; la pertinence de ce résultat n'a pas été établie chez l'humain. La dose sans effet d'induction d'une néoplasie était de 5 mg/kg/jour (approximativement 16 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 15 mg/jour chez l'humain).

Chlorhydrate de metformine

Des études de carcinogénèse de longue durée ont été menées chez le rat (administration pendant 104 semaines) et chez la souris (administration pendant 91 semaines) à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour et 1 500 mg/kg/jour, respectivement. Dans les deux cas, ces doses représentent environ 4 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain de 2 000 mg, si l'on compare les surfaces corporelles. Aucun signe de carcinogénèse imputable à la metformine n'a été observé chez les souris mâles ou femelles. De même, aucun pouvoir tumérogène de la metformine n'a été décelé chez les rats mâles. Toutefois, une fréquence accrue de polypes bénins du stroma utérin a été observée chez les rats femelles ayant reçu 900 mg/kg/jour.

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.

Chlorhydrate de metformine

Aucun effet potentiel mutagène de la metformine n'a été révélé à l'aide des épreuves *in vitro* suivantes : épreuve d'Ames (*S. typhimurium*), épreuve de mutation génétique (cellules de lymphome de souris) ou recherche d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats pour le test du micronucleus *in vivo* chez la souris se sont aussi révélés négatifs.

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).

Chlorhydrate de metformine

La fécondité des rats mâles ou femelles n'a pas été affectée par la metformine administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, si l'on compare les surfaces corporelles.

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 équivalentes 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 équivalente à 510 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée de 15 mg/jour ont été associées à une plus faible viabilité des fœtus, à une diminution du poids corporel des mères, à une fréquence plus élevée de malformations viscérales (communication interventriculaire membraneuse) et à des anomalies squelettiques. Lors de l'étude sur le développement prénatal et postnatal, une altération de la croissance et du développement postnataux a été observée chez les rats dont la mère avait reçu de l'ertugliflozine du 6^e jour de la gestation au 21^e jour de la lactation, à raison d'au moins 100 mg/kg/jour (exposition estimée à 239 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée de 15 mg/jour, d'après les ASC).

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

Chlorhydrate de metformine

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Ces doses représentent environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, qui est de 2 000 mg, si l'on compare les surfaces corporelles des rats et des lapins, respectivement. La mesure des concentrations fœtales a montré la présence d'une barrière placentaire partielle à la metformine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. GLUCOPHAGE*, comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg, numéro de contrôle de la présentation : 211582, monographie de produit, sanofi-aventis Canada Inc., le 2 mars 2018.
2. JANUMET®, comprimés dosés à 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1 000 mg, et JANUMET® XR, comprimés dosés à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg et 100 mg/1 000 mg, numéro de contrôle de la présentation : 211798, monographie de produit, Merck Canada Inc., le 2 novembre 2018.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

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

Segluromet®

comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Segluromet®** 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 **Segluromet®**.

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

L'**acidose lactique** est une maladie rare, mais grave, caractérisée par l'accumulation d'acide dans le sang. L'**acidose lactique** peut causer la mort et doit être traitée à l'hôpital. Segluromet® contient du chlorhydrate de metformine. L'accumulation d'une trop grande quantité de metformine dans le sang est associée à un risque d'**acidose lactique**.

L'alcool augmente le risque d'**acidose lactique** lié à la metformine; vous devez éviter de consommer de l'alcool très souvent ou d'en consommer beaucoup en peu de temps pendant que vous prenez Segluromet®.

Acidocétose diabétique

Une **acidocétose diabétique** peut survenir pendant le traitement avec Segluromet®. 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 Segluromet®** si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes d'**acidocétose diabétique**, et ce, même si votre glycémie est normale. Les symptômes d'**acidocétose diabétique** sont les suivants : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac et perte d'appétit. La confusion, la soif, une fatigue ou une somnolence inhabituelle ainsi qu'un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur sucrée de l'haleine peuvent également être remarqués. Votre urine ou votre transpiration peut avoir une odeur différente.

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

Ne prenez pas Segluromet® si vous avez déjà eu une **acidocétose diabétique**.

Pourquoi Segluromet[®] est-il utilisé?

Segluromet[®] est utilisé en plus d'un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer la glycémie (taux de sucre dans le sang) des adultes atteints de diabète de type 2.

Segluromet[®] peut être utilisé :

- lorsque la glycémie est non maîtrisée avec la metformine, ou
- lorsque la glycémie est maîtrisée avec l'ertugliflozine et la metformine prises séparément, ou
- en association avec la sitagliptine chez les patients dont la glycémie n'est pas maîtrisée avec la metformine et la sitagliptine, ou
- lorsque la glycémie est maîtrisée avec l'ertugliflozine, la metformine et la sitagliptine prises séparément.

Comment Segluromet[®] agit-il?

Segluromet[®] est offert sous la forme de comprimé. Il renferme deux médicaments : l'ertugliflozine et le chlorhydrate de metformine. Ils interagissent pour réduire le taux de sucre dans votre sang :

- L'ertugliflozine aide à éliminer le sucre présent dans l'organisme par les urines.
- La metformine contribue à réduire la quantité de glucose produite par le foie.

Quels sont les ingrédients de Segluromet[®]?

- Ingrédients médicinaux : **ertugliflozine** (sous la forme d'ertugliflozine co-cristallisée avec de l'acide L-pyroglutamique) et **chlorhydrate de metformine**.
- Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, cire de carnauba, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer rouge, povidone et stéarate de magnésium.

Segluromet[®] est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés d'ertugliflozine et de chlorhydrate de metformine à 2,5 mg/500 mg, à 2,5 mg/1 000 mg, à 7,5 mg/500 mg et à 7,5 mg/1 000 mg.

Ne prenez pas Segluromet[®] si :

- vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients.
- vous présentez une maladie rénale grave ou une maladie rénale 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 Segluromet[®].
- vous souffrez de troubles du foie.
- vous avez subi une perte de liquides organiques pour toute raison (déshydratation importante). Cela pourrait survenir parce que vous avez été exposé à une chaleur excessive, avez des vomissements ou de la diarrhée. Cela peut être attribuable à une moins grande consommation de liquides en raison d'une maladie ou d'un jeûne.
- vous consommez de l'alcool très souvent ou vous consommez beaucoup d'alcool en peu de temps (consommation excessive).
- vous souffrez de troubles cardiaques graves ou d'une insuffisance cardiaque.
- votre taux d'oxygène dans le sang est trop faible (hypoxémie). Cela peut survenir lorsque vous souffrez de maladies qui altèrent votre fréquence cardiaque et votre rythme respiratoire.

- vous souffrez d'une infection grave ou d'un traumatisme, vous allez bientôt subir une intervention chirurgicale ou vous vous remettez d'une intervention chirurgicale.
- vous souffrez d'une **déshydratation** importante et en cas d'état de choc grave.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si Segluromet[®] peut faire du tort à votre bébé. Si vous êtes enceinte, demandez à votre médecin de vous conseiller sur la meilleure façon de contrôler votre taux de sucre pendant votre grossesse.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si Segluromet[®] est excrété dans le lait maternel. Consultez votre médecin si vous souhaitez allaiter.
- vous devez recevoir un produit de contraste (injection ou autre) pour un examen radiologique. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand interrompre le traitement au moyen de Segluromet[®] et quand le reprendre.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Segluromet[®], 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 problèmes rénaux;
Vous présentez un risque accru de souffrir de **problèmes rénaux** :
 - si vous êtes déshydraté ou si vous souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée grave ou de transpiration abondante;
 - si vous ne mangez ni ne buvez comme vous le faites normalement, par exemple si vous jeûnez ou que vous êtes malade;
 - si vous avez déjà des troubles rénaux;
 - si vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
 - si vous prenez déjà des médicaments ou si vous en prenez de nouveaux, comme des diurétiques, des comprimés contre l'hypertension ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS);
 - si vous avez plus de 65 ans;
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'une maladie du cœur;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous prenez un médicament contre l'hypertension (haute pression);
- si vous prenez un médicament de la classe des diurétiques (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 majeure, une infection grave ou une maladie grave d'apparition soudaine;
 - vous avez déjà souffert d'**acidocétose diabétique**;
- vous avez une carence en vitamine B₁₂ ou souffrez d'anémie;

- vous souffrez d'hypothyroïdie (faible taux d'hormones thyroïdiennes);
- vous présentez un plus grand risque d'**amputation d'une jambe**, c'est-à-dire si :
 - vous avez déjà subi une amputation;
 - vous avez eu 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 avez eu des ulcères ou des plaies 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

- Vous présentez un risque accru d'**acidose lactique** dans les cas suivants :
 - Vous souffrez de troubles rénaux graves.
Vos reins peuvent être affectés par certains examens radiologiques nécessitant l'injection d'un produit de contraste. Le traitement avec Segluromet[®] est habituellement interrompu avant et 2 jours après un tel examen. Votre médecin doit en discuter avec vous.
 - Vous souffrez de troubles du foie.
 - Vous présentez une insuffisance cardiaque congestive qui nécessite un traitement médicamenteux.
 - Vous consommez beaucoup d'alcool (très souvent, ou occasionnellement de façon excessive).
 - Vous êtes **déshydraté** (votre organisme a perdu une grande quantité de liquides organiques). Vous pouvez souffrir de déshydratation lorsque vous faites de la fièvre, que vous vomissez ou que vous souffrez de diarrhée. Une transpiration abondante causée par une activité physique intense et une consommation insuffisante de liquides peut également être à l'origine de la déshydratation.
 - Vous devez subir une intervention chirurgicale. Consultez votre médecin pour savoir si vous devez limiter ce que vous mangez et buvez avant votre opération. Si c'est le cas, vous devez cesser de prendre Segluromet[®] deux jours avant votre intervention chirurgicale. Attendez de pouvoir manger et boire de nouveau normalement avant de recommencer à prendre Segluromet[®]. Votre médecin doit en discuter avec vous.
 - Vous devez subir certaines radiographies nécessitant l'injection d'un colorant ou d'un produit de contraste dans votre organisme.
 - Vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC ou vous présentez une infection grave.
 - Vous êtes âgé, car les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des problèmes de foie, de reins ou de cœur.
 - Vous prenez d'autres médicaments.
- Segluromet[®] n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.
- Segluromet[®] peut augmenter votre taux de LDL-C, un type de gras présent dans le sang, qu'on appelle parfois le « mauvais cholestérol ».

- Segluromet[®] 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.
- Segluromet[®] peut causer des anomalies dans le fonctionnement de vos reins ou des **troubles rénaux**.

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

En raison de Segluromet[®], vous pourriez vous sentir étourdi (sensation de tête légère) ou faible. Abstenez-vous de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine 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.

Segluromet[®] peut interagir avec les produits suivants :

- Nifédipine (utilisée pour traiter l'hypertension et la douleur thoracique).
- Médicaments qui réduisent la vitesse d'élimination de la metformine de l'organisme (par exemple, la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine).
- Certains médicaments pour « éclaircir le sang » (phenprocoumone ou autres anticoagulants de la classe des antivitamines K).
- Diurétiques, ou médicaments qui éliminent l'eau. Ils sont utilisés pour éliminer la quantité excessive d'eau dans le corps.
- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle.
- Autres médicaments qui tendent à causer une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) et qui peuvent entraîner un déséquilibre de la glycémie. Voici quelques exemples de médicaments qui peuvent augmenter le taux de sucre dans le sang :
 - Diurétiques thiazidiques et autres diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »)
 - Corticostéroïdes (utilisés pour traiter la douleur articulaire et l'enflure)
 - Phénothiazines (utilisées pour traiter la schizophrénie)
 - Médicaments pour la thyroïde
 - Œstrogènes ou œstrogènes avec progestatifs
 - Contraceptifs oraux (pilules anticonceptionnelles)
 - Phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie)
 - Acide nicotinique
 - Sympathomimétiques (utilisés pour traiter les troubles du cœur)
 - Bloqueurs des canaux calciques (utilisés pour traiter l'hypertension)
 - Isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose)
 - β 2-agonistes (utilisés pour traiter les troubles respiratoires)
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- Les inhibiteurs de l'ECA peuvent abaisser la glycémie et leur administration avec Segluromet[®] doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

Informez votre professionnel de la santé si vous prenez des médicaments pour abaisser votre glycémie (taux de sucre dans le sang). Des exemples de ces médicaments sont le glyburide, le gliclazide et le glimépiride (des médicaments de la classe des sulfonyles) ou l'insuline. Si vous prenez Segluromet[®] 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. Segluromet[®] n'est pas approuvé pour être utilisé en même temps que ces médicaments.

Comment prendre Segluromet[®] :

- deux fois par jour;
- par la bouche;
- avec un repas pour diminuer le risque d'avoir des maux d'estomac.

Suivez les directives de votre médecin.

Dose habituelle chez les adultes : un comprimé, deux fois par jour.

Votre médecin déterminera la dose initiale de Segluromet[®] en fonction de votre plan de traitement actuel. Prenez Segluromet[®] exactement comme l'a prescrit votre médecin.

Votre médecin pourrait augmenter la dose, au besoin, afin d'assurer une meilleure maîtrise de votre glycémie.

Dose excessive :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de Segluromet[®], 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 Segluromet[®] en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Segluromet[®]?

En prenant Segluromet[®], 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 :

- soif inhabituelle;
- démangeaisons vaginales;
- 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;
- céphalées;
- **symptômes gastro-intestinaux** : diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements abdominaux, flatulences et perte d'appétit; les vomissements violents et la diarrhée peuvent provoquer une **déshydratation**;
- altération du goût ou goût métallique;
- réactions de la peau comme une rougeur, des démangeaisons ou de l'urticaire.

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

Segluromet® peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin pourrait effectuer des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre Segluromet® 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 et de votre glande thyroïde, la quantité de vitamine B₁₂ et 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			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	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			
Déplétion volumique (déshydratation, c'est-à-dire que votre organisme perd trop d'eau) : bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements, besoin moins fréquent d'uriner que d'habitude, soif.		X	
Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : 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		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
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 Segluromet®.		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
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui altère gravement la pensée) : faiblesse musculaire dans une région du corps, difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, secousses involontaires, tremblements, difficulté à parler ou à avaler, convulsions.			X
Diminution du taux de thyrotrophine (TSH) chez les patients présentant une diminution de leur fonction thyroïdienne : fatigue, sensation de froid, sécheresse de la peau, difficulté à se concentrer et gain de poids.		X	
Anémie hémolytique (lorsque les globules rouges sont détruits plus rapidement que la moelle osseuse peut en fabriquer) : fatigue, pâleur, rythme cardiaque rapide, essoufflement, urine foncée, frissons et mal de dos.			X
Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : engourdissement progressif, picotements ou fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles ou sensation de froid douloureux ou de brûlure, sensibilité extrême au toucher, manque de coordination et chutes, faiblesse musculaire ou paralysie lorsque des nerfs moteurs sont touchés.			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur à l'estomac intense et prolongée qui peut être accompagnée de vomissements.			X
Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) : malaise ou sensation généralisée d'inconfort ou de gêne, douleur; sensation de grande fatigue ou faiblesse; assoupissement, endormissement ou envie de plus en plus forte de dormir; tension artérielle basse, étourdissements ou sensation de tête légère; mains et pieds froids; battements de cœur lents ou irréguliers, difficulté à respirer; douleur musculaire inhabituelle; douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements, ou de diarrhée.			X
TRÈS RARES			
Carence en vitamine B₁₂ (diminution du taux de vitamine B₁₂ dans le sang) : fatigue, essoufflement, picotements ou engourdissement des doigts ou des orteils, difficulté à marcher convenablement, irritabilité, confusion, sensibilité des mollets.		X	
Hépatite (inflammation du foie) ou maladie du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		X	

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

Signalement des effets secondaires

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

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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.

Entreposage :

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

Conservez Segluromet[®] hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Segluromet[®] :

- 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 \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) 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 Segluromet[®], veuillez composer le 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 24 octobre 2019

[®] Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.
© 2018, 2019 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.