

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Segluomet 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Segluomet 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film
Segluomet 7,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Segluomet 7,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Segluomet 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-piroglutammico, equivalente a 2,5 mg di ertugliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Segluomet 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-piroglutammico, equivalente a 2,5 mg di ertugliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Segluomet 7,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-piroglutammico, equivalente a 7,5 mg di ertugliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Segluomet 7,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-piroglutammico, equivalente a 7,5 mg di ertugliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Segluomet 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore beige, di forma ovale, di dimensioni 18 x 10 mm, con impresso "2.5/850" su un lato e liscia dall'altro lato.

Segluomet 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosa, di forma ovale, di dimensioni 19,1 x 10,6 mm, con impresso "2.5/1000" su un lato e liscia dall'altro lato.

Segluomet 7,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore marrone scuro, di forma ovale, di dimensioni 18 x 10 mm, con impresso "7.5/850" su un lato e liscia dall'altro lato.

Segluomet 7,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosso, di forma ovale, di dimensioni 19,1 x 10,6 mm, con impresso "7.5/1000" su un lato e liscia dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Segluromet è indicato nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- in pazienti insufficientemente controllati con la dose massima tollerata di metformina da sola
- in associazione ad altri medicinali per il trattamento del diabete in pazienti insufficientemente controllati con metformina e questi medicinali
- in pazienti già in trattamento con l'associazione ertugliflozin e metformina in compresse separate.

Per i risultati degli studi relativi alle associazioni di terapie, agli effetti sul controllo glicemico, agli eventi cardiovascolari e alla popolazione studiata, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare [eGFR] \geq 90 mL/min)

La dose raccomandata è di una compressa due volte al giorno. La dose deve essere personalizzata in base al regime terapeutico attuale del paziente, all'efficacia e alla tollerabilità, usando la dose giornaliera raccomandata di 5 mg o 15 mg di ertugliflozin, senza superare la massima dose giornaliera raccomandata di metformina.

Nei pazienti con deplezione volemica si raccomanda di correggere questa condizione prima dell'inizio della terapia con Segluromet (vedere paragrafo 4.4).

Per pazienti insufficientemente controllati con metformina (da sola o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del diabete)

La dose iniziale raccomandata di Segluromet deve fornire 2,5 mg di ertugliflozin due volte al giorno (dose giornaliera di 5 mg) e una dose di metformina simile a quella già assunta. In pazienti in grado di tollerare una dose giornaliera totale di 5 mg di ertugliflozin e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a una dose giornaliera totale di 15 mg di ertugliflozin.

Per pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di ertugliflozin e metformina

I pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di ertugliflozin (dose giornaliera totale di 5 mg o 15 mg) e metformina a Segluromet devono ricevere la stessa dose giornaliera di ertugliflozin e metformina che stanno già assumendo, o la dose di metformina terapeuticamente appropriata più vicina.

Quando Segluromet viene usato in associazione con insulina o con un secretagogo dell'insulina, può essere richiesta una dose inferiore di insulina o di secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Dose dimenticata

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. I pazienti non devono assumere due dosi di Segluromet nello stesso momento.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La eGFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzionalità renale deve essere valutata con maggiore frequenza, ad es., ogni 3-6 mesi (vedere paragrafo 4.4).

L'inizio della terapia con questo medicinale non è raccomandato in pazienti con una eGFR inferiore a 45 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

Poiché l'efficacia di riduzione della glicemia di ertugliflozin è ridotta nei pazienti con compromissione renale moderata e probabilmente assente nei pazienti con compromissione renale severa, se è necessario un ulteriore controllo glicemico, deve essere presa in considerazione l'aggiunta di altri agenti anti-iperglicemici (vedere paragrafo 4.4).

La massima dose giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina nei pazienti con eGFR < 60 mL/min.

Qualora non sia disponibile un dosaggio adeguato di Segluromet, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

<u>eGFR mL/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzionalità renale.	La massima dose giornaliera è 15 mg. Iniziare con 5 mg. Titolare fino a 15 mg, se necessario per il controllo glicemico.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La massima dose giornaliera è 15 mg Iniziare con 5 mg. Titolare fino a 15 mg, se necessario per il controllo glicemico.
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	L'inizio del trattamento non è raccomandato.
< 30	Metformina è controindicata.	Non raccomandato.

Compromissione epatica

Segluromet è controindicato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Anziani

Nei pazienti anziani è più probabile riscontrare una ridotta funzionalità renale. Poiché dopo l'inizio di ertugliflozin possono verificarsi anomalie della funzionalità renale e poiché è noto che la metformina viene escreta sostanzialmente a livello renale, Segluromet deve essere utilizzato con cautela

nell'anziano. Una regolare valutazione della funzionalità renale è necessaria per aiutare a prevenire l'acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4). Occorre tenere in considerazione la funzionalità renale e il rischio di deplezione volêmica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Segluomet nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Segluomet deve essere assunto per via orale due volte al giorno ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate a metformina. In caso di difficoltà a deglutire, la compressa può essere rotta o frantumata poiché si tratta di una formulazione a rilascio immediato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica [DKA, *Diabetic KetoAcidosis*]);
- precoma diabetico;
- insufficienza renale severa (eGFR inferiore a 30 mL/min), malattia renale allo stadio terminale (ESRD) o nei pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.4);
- stati acuti che possono alterare la funzionalità renale, quali:
 - disidratazione,
 - infezione severa,
 - shock;
- malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale, quale:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto miocardico,
 - shock;
- compromissione epatica;
- intossicazione acuta da alcol, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Segluomet non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1. Può aumentare il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) in questi pazienti.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggiore frequenza a causa del peggioramento acuto della funzionalità renale o di una malattia cardiorespiratoria o di sepsi. L'accumulo di metformina si verifica con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (vomito severo, diarrea, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si raccomanda di rivolgersi ad un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possono danneggiare in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio per acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il

digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata a ipossia, nonché l'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto ($< 7,35$) e aumentati livelli del lattato plasmatico (> 5 mmol/L), del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto, con conseguente accumulo di metformina e aumento del rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Segluomet deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Compromissione renale

L'efficacia di ertugliflozin per il controllo glicemico dipende dalla funzionalità renale: risulta infatti che l'efficacia glicemica è ridotta nei pazienti con compromissione renale moderata e probabilmente assente nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Segluomet non deve essere iniziato nei pazienti con una eGFR inferiore a 45 mL/min. Segluomet deve essere interrotto quando la eGFR si mantiene persistentemente inferiore a 45 mL/min.

La eGFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2). Un monitoraggio più frequente della funzionalità renale è raccomandato nei pazienti con una eGFR inferiore a 60 mL/min. La metformina è controindicata in pazienti con eGFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni che alterino la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

Interventi chirurgici

Segluomet deve essere interrotto al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima che siano trascorse 48 ore dall'intervento chirurgico o dalla ripresa della nutrizione orale, a patto che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Ipotensione/Deplezione volêmica

Ertugliflozin causa diuresi osmotica, che può determinare una riduzione del volume intravascolare. Pertanto, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Segluomet (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con funzionalità renale compromessa (eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m² o clearance della creatinina (CrCl) minore di 60 mL/min), in pazienti anziani (≥ 65 anni), in pazienti in terapia con diuretici o in pazienti in terapia con antipertensivi con anamnesi di ipotensione. Prima di iniziare la terapia con Segluomet, occorre valutare lo stato volêmico e correggerlo se indicato. Dopo l'inizio della terapia, è necessario un monitoraggio per segni e sintomi.

A causa del suo meccanismo d'azione, ertugliflozin induce diuresi osmotica, aumenti della creatinina sierica e diminuzioni dell'eGFR. Gli aumenti della creatinina sierica e le diminuzioni dell'eGFR sono risultate maggiori in pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.8).

In caso di condizioni che possono determinare perdita di liquidi (ad es., patologie gastrointestinali), in pazienti che ricevono ertugliflozin si raccomanda un attento monitoraggio dello stato volêmico (ad es.,

esame fisico, misurazione della pressione arteriosa, esami di laboratorio tra cui ematocrito) e degli elettroliti. Deve essere presa in considerazione un'interruzione temporanea del trattamento fino alla correzione della perdita di liquidi.

Chetoacidosi diabetica

Rari casi di DKA, inclusi casi potenzialmente pericolosi per la vita e casi fatali, sono stati riportati in studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio in pazienti trattati con inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), compreso ertugliflozin. In alcuni casi, la presentazione della condizione è stata atipica, associata solo ad un moderato aumento dei valori glicemici, al di sotto di 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se è più probabile che la DKA si verifichi con dosi più elevate di ertugliflozin.

Il rischio di DKA deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere immediatamente valutati per chetoacidosi, a prescindere dal livello di glicemia.

Il trattamento con Segluromet deve essere sospeso immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è diagnosticata la DKA.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o gravi patologie acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con Segluromet può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con Segluromet, si devono prendere in considerazione i fattori nell'anamnesi del paziente che possono predisporlo alla chetoacidosi.

I pazienti potenzialmente esposti a un rischio più elevato di DKA includono pazienti che presentano una bassa riserva funzionale di cellule beta (ad es., pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto [LADA, *Latent Autoimmune Diabetes In Adults*], oppure pazienti con anamnesi di pancreatite), pazienti con condizioni che determinano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcol. Gli inibitori del SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti.

La ripresa del trattamento con inibitori del SGLT2 in pazienti con anamnesi di DKA in corso di trattamento con inibitori del SGLT2 non è raccomandata, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.

La sicurezza e l'efficacia di Segluromet in pazienti con diabete di tipo 1 non sono state stabilite, pertanto Segluromet non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si verifica con frequenza comune nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 trattati con inibitori del SGLT2.

Amputazioni a carico degli arti inferiori

In uno studio a lungo termine sugli esiti cardiovascolari VERTIS CV (Valutazione di efficacia e Sicurezza di Ertugliflozin, CardioVascolare), uno studio su pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, sono state riportate amputazioni non traumatiche a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) con un'incidenza di 2 % (0,57 soggetti con evento per 100 pazienti-anno), 2,1 % (0,60 soggetti con evento per 100 pazienti-anno) e 1,6 % (0,47 soggetti con evento per 100 pazienti-anno) per ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e gruppi placebo. I tassi dell'evento di amputazione a carico degli arti inferiori sono stati rispettivamente di 0,75 e 0,96 rispetto a 0,74 eventi per 100 pazienti-anno per ertugliflozin 5 mg ed ertugliflozin 15 mg

rispetto al placebo. È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine sul diabete mellito di tipo 2 condotti con inibitori del SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. È importante consigliare ai pazienti con diabete una cura preventiva di routine del piede.

Ipoglicemia in caso di uso concomitante di insulina e secretagoghi dell'insulina

Ertugliflozin può aumentare il rischio di ipoglicemia se usato in associazione con insulina e/o un secretagogo dell'insulina, che notoriamente causano ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, può essere richiesta una dose inferiore di insulina o di secretagogo dell'insulina per minimizzare il rischio di ipoglicemia quando usati in associazione con Segluromet (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Infezioni micotiche genitali

Ertugliflozin aumenta il rischio di infezioni micotiche genitali. In studi clinici con inibitori del SGLT2, pazienti con anamnesi di infezioni micotiche genitali e maschi non circoncisi avevano maggiori probabilità di sviluppare infezioni micotiche genitali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere appropriatamente monitorati e trattati.

Infezioni del tratto urinario

L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezioni del tratto urinario (vedere paragrafo 4.8). Deve essere presa in considerazione un'interruzione temporanea di ertugliflozin durante il trattamento di pielonefrite o urosepsi.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2. Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Segluromet e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di deplezione volemica e compromissione renale. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con ertugliflozin hanno manifestato un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate a deplezione volemica rispetto ai pazienti di età inferiore. Il rischio di sviluppare acidosi lattica associata a metformina cresce con l'aumentare dell'età del paziente poiché i pazienti anziani tendono maggiormente ad avere compromissione epatica, renale o cardiaca rispetto ai pazienti di età giovane. In uno studio a lungo termine sugli esiti cardiovascolari VERTIS CV, la sicurezza e l'efficacia sono state simili per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Nei pazienti anziani la funzionalità renale va valutata con maggiore frequenza.

Insufficienza cardiaca

Non vi è esperienza negli studi clinici con ertugliflozin su soggetti in classe *New York Heart Association* (NYHA) IV.

Analisi delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione di ertugliflozin, i pazienti che assumono Segluromet risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine. Per monitorare il controllo glicemico è necessario utilizzare metodi alternativi.

Interferenza con l'analisi dell'1,5-anidro-glucitolo (1,5 AG)

Il monitoraggio del controllo glicemico attraverso l'analisi dell'1,5 AG non è raccomandato in quanto le misurazioni dell'1,5 AG non sono attendibili nella valutazione del controllo glicemico in pazienti che assumono inibitori del SGLT2. Per monitorare il controllo glicemico è necessario utilizzare metodi alternativi.

Carenza di vitamina B₁₂

La metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B₁₂. Il rischio di bassi livelli di vitamina B₁₂ aumenta all'aumentare della dose di metformina, della durata del trattamento e/o nei pazienti con fattori di rischio noti che causano carenza di vitamina B₁₂. I livelli sierici di vitamina B₁₂ devono essere monitorati in caso di sospetta carenza di vitamina B₁₂ (come anemia o neuropatia). Nei pazienti con fattori di rischio per carenza di vitamina B₁₂, può essere necessario il monitoraggio periodico di vitamina B₁₂. La terapia con metformina deve essere continuata fino a quando è tollerata e non controindicata e deve essere fornito un appropriato trattamento correttivo per la carenza di vitamina B₁₂ in linea con le attuali linee guida cliniche.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacocinetica con Segluromet; tuttavia sono stati condotti studi di questo tipo su ertugliflozin e metformina, le singole sostanze attive di Segluromet.

Ertugliflozin

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

Ertugliflozin può sommarsi all'effetto diuretico dei diuretici e può aumentare il rischio di disidratazione e di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina e i secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Ertugliflozin può aumentare il rischio di ipoglicemia se usato in associazione con insulina e/o un secretagogo dell'insulina. Pertanto, può essere richiesta una dose inferiore di insulina o di secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in associazione con Segluromet (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di ertugliflozin

Il principale meccanismo di clearance di ertugliflozin è il metabolismo mediato da UGT1A9 e UGT2B7.

Studi di interazione condotti in soggetti sani, usando un disegno a dose singola, suggeriscono che la farmacocinetica di ertugliflozin non è alterata da sitagliptin, metformina, glimepiride o simvastatina.

La somministrazione di dosi multiple di rifampicina (un induttore di uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferasi [UGT] e del citocromo P450 [CYP]) riduce l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) di ertugliflozin rispettivamente del 39 % e del 15 %. Tale diminuzione dell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante e pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es., carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

L'impatto degli inibitori di UGT sulla farmacocinetica di ertugliflozin non è stato studiato dal punto di vista clinico, ma un potenziale aumento dell'esposizione ad ertugliflozin a causa dell'inibizione di UGT non è considerato clinicamente rilevante.

Effetti di ertugliflozin sulla farmacocinetica di altri medicinali

Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che ertugliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di sitagliptin, metformina e glimepiride.

La co-somministrazione di simvastatina con ertugliflozin ha determinato un aumento della AUC e della C_{max} di simvastatina pari rispettivamente al 24 % ed al 19 % e un aumento della AUC e della C_{max} di simvastatina acida pari rispettivamente al 30 % e al 16 %. Il meccanismo di questi piccoli aumenti di simvastatina e di simvastatina acida non è noto e non viene attuato attraverso l'inibizione dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) da parte di ertugliflozin. Questi aumenti non sono considerati clinicamente rilevanti.

Metformina

L'uso concomitante non è raccomandato

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di Segluomet deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzionalità renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es., i FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando si inizia o si utilizzano questi medicinali in associazione con metformina è necessario un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

Metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La co-somministrazione di metformina con

- Inibitori di OCT1 (come verapamil) può ridurre l'efficacia di metformina.
- Induttori di OCT1 (come rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può ridurre l'eliminazione renale di metformina e determinare in questo modo un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.

- Inibitori sia di OCT1 che di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Pertanto, si deve prestare cautela, specialmente in pazienti con compromissione renale, quando questi medicinali sono co-somministrati con metformina, in quanto possono aumentare la concentrazione plasmatica di metformina. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina, in quanto gli induttori/inibitori degli OCT possono alterare l'efficacia di metformina.

I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), i beta 2-agonisti e i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente deve essere informato e il monitoraggio della glicemia deve essere effettuato con maggiore frequenza, in particolare all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose del medicinale anti-iperglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro medicinale e alla sua interruzione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di Segluomet in donne in gravidanza.

Un numero limitato di dati suggerisce che l'uso di metformina in donne in gravidanza non è associato a un rischio aumentato di malformazioni congenite. Gli studi con metformina su animali non evidenziano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

I dati sull'uso di ertugliflozin in donne in gravidanza sono limitati. In base ai risultati ottenuti negli studi su animali, ertugliflozin può influenzare lo sviluppo e la maturazione renale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, Segluomet non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sulla presenza di ertugliflozin nel latte umano, sugli effetti nel lattante allattato con latte materno o sulla produzione di latte. La metformina è presente nel latte umano. Nel ratto ertugliflozin e metformina sono presenti nel latte durante l'allattamento.

Sono stati osservati effetti farmacologicamente mediati sui ratti giovani trattati con ertugliflozin (vedere paragrafo 5.3). Poiché nell'uomo la maturazione renale avviene nell'utero e durante i primi 2 anni di vita, quando è possibile che il lattante sia esposto al latte materno, non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti. Segluomet non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Ertugliflozin ha causato effetti sulla prole allattata.

Fertilità

L'effetto di Segluomet sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. Negli studi su animali non sono stati osservati effetti di ertugliflozin o metformina sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Segluomet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia quando Segluomet è usato in associazione con insulina o con un secretagogo dell'insulina e dell'elevato rischio di reazioni avverse correlate alla deplezione volêmica, quali capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ertugliflozin e metformina

La sicurezza di ertugliflozin e metformina somministrati in concomitanza è stata valutata su 1.083 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 trattati per 26 settimane in due studi controllati con placebo: con ertugliflozin usato come terapia aggiuntiva a metformina e con ertugliflozin usato come terapia aggiuntiva a sitagliptin e metformina (vedere paragrafo 5.1). L'incidenza e la tipologia delle reazioni avverse in questi due studi clinici sono state simili a quelle delle reazioni avverse osservate con le singole monoterapie ertugliflozin e metformina come descritto di seguito nella Tabella 1.

Ertugliflozin

La sicurezza e la tollerabilità di ertugliflozin sono state valutate in 7 studi controllati con placebo o comparatore attivo su un totale di 3.409 pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con ertugliflozin 5 mg o 15 mg. Inoltre, la sicurezza e la tollerabilità di ertugliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata sono state valutate nello studio VERTIS CV (vedere paragrafo 5.1) su un totale di 5.493 pazienti trattati con ertugliflozin 5 mg o 15 mg e una durata media dell'esposizione di 2,9 anni.

Studi controllati con placebo

La valutazione primaria della sicurezza è stata condotta su tre studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo. Ertugliflozin è stato usato come monoterapia in uno studio e come terapia aggiuntiva in due studi (vedere paragrafo 5.1). Questi dati riflettono l'esposizione di 1.029 pazienti a ertugliflozin con una durata media dell'esposizione di circa 25 settimane. I pazienti hanno ricevuto ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) o placebo (N=515) una volta al giorno.

Le reazioni avverse riportate più comunemente nel programma clinico sono state infezioni del tratto urinario, infezioni micotiche vulvovaginali e altre infezioni micotiche dei genitali femminili. DKA grave si è verificata raramente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono riportate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC), all'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici controllati con placebo e comparatore attivo e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezioni del tratto urinario ^{†,1} Infezione micotica vulvovaginale e altre infezioni micotiche dei genitali femminili ^{*,†,1}
Comune	Balanite da candida e altre infezioni micotiche dei genitali maschili ^{*,†,1}
Non nota	Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) ^{*,b}
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipoglicemia ^{*,†,1} , Diminuzione/carenza di vitamina B ₁₂ ^{*,2}
Raro	DKA ^{*,†,1}
Molto raro	Acidosi lattica ^{*,2}
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Alterazione del gusto ²
Patologie vascolari	
Comune	Deplezione di volume ^{*,†,1}
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Sintomi gastrointestinali ^{§,2}
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite ² , Prova di funzionalità epatica anormale ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro	Eritema ² , Prurito ² , Orticaria ²
Non nota	Eruzione cutanea ^{b,1}

Patologie renali e urinarie	
Comune	Minzione aumentata ^{¶,1}
Non comune	Disuria ¹ , Creatinina ematica aumentata/Velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^{†,1}
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Prurito vulvovaginale ¹
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Sete ^{#,1}
Esami diagnostici	
Comune	Variazione dei valori dei lipidi sierici ^{¶,1} , Emoglobina aumentata ^{§,1} , Azotemia aumentata (BUN, <i>Blood Urea Nitrogen</i>) ^{a,1}

¹ Reazione avversa con ertugliflozin.

² Reazione avversa con metformina.

* Vedere paragrafo 4.4.

† Vedere i sottoparagrafi di seguito per ulteriori informazioni.

§ Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

¶ Include: pollachiuria, urgenza minzionale, poliuria, aumento della diuresi e nicturia.

Include: sete e polidipsia.

^p Le variazioni percentuali medie dal basale per ertugliflozin 5 mg e 15 mg vs. placebo sono state, rispettivamente, colesterolo con lipoproteine a bassa densità (C-LDL) 5,8 % e 8,4 % vs. 3,2 %; colesterolo totale 2,8 % e 5,7 % vs. 1,1 %; per colesterolo con lipoproteine ad alta densità (C-HDL) 6,2 % e 7,6 % vs. 1,9 %. Le variazioni percentuali mediane dal basale per ertugliflozin 5 mg e 15 mg vs. placebo sono state, rispettivamente, trigliceridi -3,9 % e -1,7 % vs. 4,5 %.

^B La percentuale dei soggetti con almeno 1 aumento dell'emoglobina > 2,0 g/dL è stata più elevata nei gruppi ertugliflozin 5 mg e 15 mg (rispettivamente 4,7 % e 4,1 %) rispetto al gruppo placebo (0,6 %).

^aLa percentuale di soggetti che ha manifestato un aumento dei valori di azoto ureico nel sangue (BUN) ≥ 50 % e un valore > il limite superiore dei valori normali (ULN) è stata numericamente più elevata nel gruppo ertugliflozin 5 mg e più elevata nel gruppo 15 mg (rispettivamente 7,9 % e 9,8 %) rispetto al gruppo placebo (5,1 %).

^b Reazioni avverse che sono state identificate nella sorveglianza successiva all'immissione in commercio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ertugliflozin

Deplezione volemica

Ertugliflozin causa diuresi osmotica, che può determinare una riduzione del volume intravascolare e reazioni avverse correlate a deplezione volemica. Negli studi controllati con placebo, l'incidenza degli eventi avversi correlati a deplezione volemica (disidratazione, capogiri posturali, presincope, sincope, ipotensione e ipotensione ortostatica) era bassa (< 2 %), senza differenze rilevanti tra i gruppi ertugliflozin e placebo. Nell'analisi per sottogruppi sugli studi di fase 3, soggetti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m², soggetti di età ≥ 65 anni e soggetti in terapia con diuretici presentavano una maggiore incidenza di deplezione volemica nei gruppi trattati con ertugliflozin rispetto al gruppo di confronto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In soggetti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m², l'incidenza nei gruppi ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e gruppo di confronto è stata pari rispettivamente a 5,1 %, 2,6 % e 0,5 %, mentre nei soggetti con eGFR compresa tra 45 e < 60 mL/min/1,73 m² l'incidenza nei tre gruppi è stata pari rispettivamente a 6,4 %, 3,7 % e 0 %.

Ipoglicemia

Negli studi clinici controllati con placebo, l'incidenza di ipoglicemia documentata è aumentata con ertugliflozin 5 mg e 15 mg (5 % e 4,5 %) rispetto al placebo (2,9 %). In questa popolazione, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata pari allo 0,4 % in ciascun gruppo. Quando ertugliflozin è stato usato in monoterapia, l'incidenza di eventi di ipoglicemia nei gruppi trattati con ertugliflozin è stata pari al 2,6 % in entrambi i gruppi e pari allo 0,7 % nel gruppo placebo. Quando usato come terapia aggiuntiva a metformina, l'incidenza di eventi di ipoglicemia è stata pari al 7,2 % nel gruppo trattato con ertugliflozin 5 mg, pari al 7,8 % nel gruppo trattato con ertugliflozin 15 mg e pari al 4,3 % nel gruppo placebo.

Nel confronto tra ertugliflozin in aggiunta a metformina vs. sulfanilurea, l'incidenza di ipoglicemia è risultata maggiore nel gruppo trattato con sulfanilurea (27 %) rispetto a ertugliflozin (rispettivamente 5,6 % e 8,2 % per ertugliflozin 5 mg e 15 mg).

Nei sottostudi VERTIS CV, nel confronto tra ertugliflozin in aggiunta a insulina con o senza metformina, l'incidenza di ipoglicemia documentata è stata rispettivamente del 39,4 %, 38,9 % e 37,5 % per ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo. Nel confronto tra ertugliflozin in aggiunta a una sulfanilurea, l'incidenza di ipoglicemia è stata rispettivamente del 7,3 %, 9,3 % e 4,2 % per ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo. Nel confronto tra ertugliflozin in aggiunta a metformina e una sulfanilurea, l'incidenza di ipoglicemia è stata rispettivamente del 20 %, 26,5 % e 14,5 % per ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo.

Nei pazienti con compromissione renale moderata trattati con insuline, sulfanilurea o meglitinidi come medicinali di base, la frequenza di ipoglicemia documentata è stata pari rispettivamente a 36 %, 27 % e 36 % per ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Chetoacidosi diabetica

Nello studio VERTIS CV, è stata rilevata chetoacidosi su 19 pazienti trattati con ertugliflozin (0,3 %) e su 2 pazienti trattati con placebo (0,1 %). In altri 7 studi clinici di fase 3 nel programma di sviluppo di ertugliflozin, è stata rilevata chetoacidosi su 3 pazienti trattati con ertugliflozin (0,1 %) e nello 0 (0 %) dei pazienti trattati con terapia di confronto (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della creatininemia/riduzione della velocità di filtrazione glomerulare ed eventi a carico dei reni

In generale, gli iniziali aumenti della creatinina media e le riduzioni dell'eGFR media nei pazienti trattati con ertugliflozin sono risultati transitori con la continuazione del trattamento. I pazienti con compromissione renale moderata al basale presentavano variazioni medie maggiori che non ritornavano ai livelli basali alla settimana 26; tali variazioni si sono risolte dopo la sospensione del trattamento.

Nello studio VERTIS CV, il trattamento con ertugliflozin è stato associato a una diminuzione iniziale dell'eGFR media (alla Settimana 6, -2,7, -3,8 e -0,4 mL/min/1,73 m² rispettivamente nei gruppi ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo), seguita da un ritorno ai livelli basali. A lungo termine, il trattamento continuato con ertugliflozin è stato associato a una diminuzione più lenta dell'eGFR rispetto al placebo (fino alla settimana 260).

Nello studio VERTIS CV, l'incidenza di reazioni avverse correlate alla funzionalità renale (ad es., danno renale acuto, compromissione renale, insufficienza prerenale acuta) nella popolazione complessiva è stata rispettivamente del 4,2 %, 4,3 % e 4,7 % nei pazienti trattati con ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo e nei pazienti con eGFR da 30 a inferiore a 60 mL/min/1,73 m² è stata rispettivamente del 9,7 %, 10 % e 10,2 % nei pazienti trattati con ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo.

Infezioni micotiche genitali

In tre studi clinici controllati con placebo, si sono verificate infezioni micotiche a carico dei genitali femminili (ad es., candidosi genitali, infezioni genitali fungine, infezioni vaginali, vulvite, candidosi vulvovaginali, infezioni micotiche vulvovaginali, vulvovaginiti) rispettivamente nel 9,1 %, 12 % e

3 % delle donne trattate con ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo. Nelle donne, la sospensione dovuta a infezioni micotiche genitali si è verificata nello 0,6 % delle pazienti trattate con ertugliflozin e nello 0 % delle pazienti trattate con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Negli stessi studi, le infezioni micotiche a carico dei genitali maschili (ad es., balanite da candida, balanopostite, infezioni genitali, infezioni genitali fungine) si sono verificate rispettivamente nel 3,7 %, 4,2 % e 0,4 % degli uomini trattati con ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo. Le infezioni micotiche a carico dei genitali maschili si sono verificate più comunemente nei maschi non circumcisi. Negli uomini, la sospensione dovuta a infezioni micotiche genitali si è verificata nello 0,2 % dei pazienti trattati con ertugliflozin e nello 0 % dei pazienti trattati con placebo. Sono stati riportati rari casi di fimosi e sono state eseguite alcune circoncisioni (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni del tratto urinario

Nello studio VERTIS CV, si sono verificate infezioni del tratto urinario rispettivamente nel 12,2 %, 12 % e 10,2 % dei pazienti trattati con ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo. L'incidenza di infezioni gravi del tratto urinario è stata rispettivamente dello 0,9 %, 0,4 % e 0,8 % con ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e placebo.

In altri 7 studi clinici di fase 3 nel programma di sviluppo di ertugliflozin, l'incidenza di infezioni del tratto urinario è stata del 4 % e del 4,1 % per i gruppi di ertugliflozin 5 mg e 15 mg e del 3,9 % per il gruppo placebo. La maggior parte degli eventi è stata di entità lieve o moderata e non sono stati segnalati casi gravi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio con Segluromet, utilizzare le abituali misure di supporto (ad es., rimozione del materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, monitoraggio clinico e trattamento di supporto) in base allo stato clinico del paziente.

Ertugliflozin

Nei soggetti sani, ertugliflozin non ha mostrato alcuna tossicità con singole dosi orali fino a 300 mg e dosi multiple fino a 100 mg al giorno per 2 settimane. Non sono stati identificati potenziali segni e sintomi acuti di sovradosaggio. La rimozione di ertugliflozin per emodialisi non è stata studiata.

Metformina

Si sono verificati casi di sovradosaggio di metformina cloridrato, inclusa l'ingestione di quantità superiori a 50 g. Nel 10 % circa dei casi è stata riportata ipoglicemia, ma non è stata stabilita un'associazione causale con metformina cloridrato. Nel 32 % circa dei casi di sovradosaggio di metformina è stata documentata acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. La metformina è dializzabile con una clearance fino a 170 mL/min in buone condizioni emodinamiche. L'emodialisi, pertanto, può essere utile per l'eliminazione della metformina accumulata in pazienti per cui si sospetti un sovradosaggio di metformina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD23

Meccanismo d'azione

Segluromet associa due agenti anti-iperglicemici con meccanismi d'azione complementari al fine di migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: ertugliflozin, un inibitore del SGLT2, e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

Ertugliflozin

SGLT2 è il trasportatore principale responsabile del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Ertugliflozin è un inibitore reversibile, potente e selettivo del SGLT2. Inibendo l'SGLT2, ertugliflozin diminuisce il riassorbimento renale del glucosio filtrato e riduce la soglia renale per il glucosio, aumentando di conseguenza l'escrezione urinaria di glucosio.

Metformina

La metformina è un agente anti-iperglicemico in grado di migliorare la tolleranza al glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2, riducendo sia i livelli plasmatici basali di glucosio sia quelli post-prandiali. I meccanismi d'azione farmacologica sono diversi da quelli delle altre classi di anti-iperglicemici orali. La metformina riduce la produzione epatica di glucosio, riduce l'assorbimento intestinale del glucosio e migliora la sensibilità all'insulina aumentando la captazione periferica di glucosio e il suo utilizzo. A differenza delle sulfaniluree, la metformina non determina ipoglicemia nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e nei soggetti sani, salvo in circostanze particolari (vedere paragrafo 4.5), e non causa iperinsulinemia. Nei soggetti trattati con metformina, la secrezione insulinica rimane invariata mentre i livelli di insulina a digiuno e la risposta insulinica plasmatica nell'arco della giornata possono effettivamente ridursi.

Effetti farmacodinamici

Ertugliflozin

Escrezione urinaria di glucosio e volume urinario

Sono stati osservati incrementi dose-dipendenti della quantità di glucosio escreto nelle urine in soggetti sani e pazienti con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dosi singole e multiple di ertugliflozin. Il modello dose-risposta indica che ertugliflozin 5 mg ed ertugliflozin 15 mg determinano un'escrezione urinaria di glucosio (UGE) quasi massima nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, fornendo rispettivamente l'87 % e il 96 % di inibizione massima.

Efficacia e sicurezza clinica

Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Controllo glicemico

L'efficacia e la sicurezza glicemica di ertugliflozin in associazione a metformina sono state valutate in 4 studi clinici multicentrici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e comparatore attivo, che hanno coinvolto 3 643 pazienti con diabete di tipo 2. Nei quattro studi, la distribuzione razziale variava come segue: razza bianca 66,2-80,3 %, razza asiatica 10,6-20,3 %, razza nera 1,9-10,3 % e altre razze 4,5-7,4 %. I pazienti ispanici o latini costituivano una percentuale della popolazione compresa tra il 15,6 % e il 34,5 % della popolazione. L'età media dei pazienti nei quattro

studi variava da 55,1 a 59,1 anni (intervallo da 21 a 86 anni); una percentuale di pazienti compresa tra il 15,6 % e il 29,9 % aveva un'età ≥ 65 anni e una percentuale compresa tra lo 0,6 % e il 3,8 % aveva un'età ≥ 75 anni.

Ertugliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina

Un totale di 621 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina in monoterapia (≥ 1.500 mg/die) ha partecipato ad uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, della durata di 26 settimane, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ertugliflozin in associazione con metformina. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o placebo somministrati una volta al giorno in aggiunta alla prosecuzione della terapia di base con metformina.

Tabella 2: Risultati alla settimana 26 in uno studio controllato con placebo su ertugliflozin in associazione con metformina*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Basale (media)	8,1	8,1	8,2
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] , IC 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Pazienti [N (%)] con HbA1c < 7 %	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Peso corporeo (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Basale (media)	84,9	85,3	84,5
Variazione rispetto al basale (media LS [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] , IC 95 %)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N include tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno una misurazione della variabile di outcome.

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, precedente medicinale anti-iperglicemico, eGFR al basale, strato di randomizzazione per stato di menopausa e interazione del tempo per trattamento.

[‡] $p \leq 0,001$ rispetto al placebo.

[§] $p < 0,001$ rispetto al placebo (in base ai confronti tra odds ratio aggiustati mediante un modello di regressione logistica con imputazione multipla per i dati mancanti).

Studio fattoriale su ertugliflozin e sitagliptin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina

Un totale di 1.233 pazienti con diabete di tipo 2 ha partecipato a uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, con controllo attivo, della durata di 26 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di ertugliflozin 5 mg o 15 mg in associazione con sitagliptin 100 mg rispetto ai singoli componenti. I pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia (≥ 1.500 mg/die) sono stati randomizzati a uno di cinque bracci di trattamento attivo: ertugliflozin 5 mg o 15 mg, sitagliptin 100 mg, oppure sitagliptin 100 mg in associazione con ertugliflozin 5 mg o 15 mg, somministrati una volta al giorno in aggiunta alla prosecuzione della terapia di base con metformina (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Risultati alla settimana 26 di uno studio fattoriale con ertugliflozin e sitagliptin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina, rispetto ai singoli componenti in monoterapia*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Basale (media)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Variatione rispetto al basale (media LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Differenza rispetto a Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg (media LS [†] , IC 95 %)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Pazienti [N (%)] con HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) [§]	120 (49,2) [§]
Peso corporeo (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Basale (media)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Variatione rispetto al basale (media LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Differenza rispetto a sitagliptin				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(media LS [†] , IC 95 %)					

* N include tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno una misurazione della variabile di outcome.

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, eGFR al basale e interazione del tempo per trattamento.

[‡] p < 0,001 rispetto al gruppo di controllo.

[§] p < 0,001 rispetto alla dose corrispondente di ertugliflozin o sitagliptin (in base ai confronti tra odds ratio aggiustati mediante un modello di regressione logistica con imputazione multipla per i dati mancanti).

Ertugliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina e sitagliptin

Un totale di 463 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina (≥ 1.500 mg/die) e sitagliptin 100 mg una volta al giorno ha partecipato a uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, della durata di 26 settimane, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ertugliflozin. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o placebo somministrati una volta al giorno in aggiunta alla prosecuzione della terapia di base con metformina e sitagliptin (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Risultati alla settimana 26 di uno studio su ertugliflozin come terapia aggiuntiva in associazione con metformina e sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Basale (media)	8,1	8,0	8,0
Variazione rispetto al basale (media LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] , IC 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pazienti [N (%)] con HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Peso corporeo (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Basale (media)	87,6	86,6	86,5
Variazione rispetto al basale (media LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] , IC 95 %)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N include tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno una misurazione della variabile di outcome.

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, precedente medicinale anti-iperglicemico, eGFR al basale e interazione del tempo per trattamento.

[‡] p < 0,001 rispetto al placebo.

[§] p < 0,001 rispetto al placebo (in base ai confronti tra odds ratio aggiustati mediante un modello di regressione logistica con imputazione multipla per i dati mancanti).

Studio con controllo attivo su ertugliflozin vs. glimepiride come terapia di associazione aggiuntiva a metformina

Un totale di 1.326 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina in monoterapia ha partecipato a uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con comparatore attivo, della durata di 52 settimane, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ertugliflozin in associazione con metformina. Questi pazienti, che ricevevano metformina in monoterapia (≥ 1.500 mg/die), sono stati randomizzati a ricevere ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o glimepiride somministrati una volta al giorno in aggiunta alla prosecuzione della terapia di base con metformina. La somministrazione di glimepiride è stata iniziata alla dose di 1 mg/die, con titolazione fino a una dose massima di 6 o 8 mg/die (in funzione della dose massima approvata nei singoli paesi) o fino alla dose massima tollerata o con riduzione della dose per evitare o gestire l'ipoglicemia. La dose giornaliera media di glimepiride era di 3 mg (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Risultati alla settimana 52 di uno studio con controllo attivo volto a confrontare ertugliflozin e glimepiride come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con metformina*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepiride
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Basale (media)	7,8	7,8	7,8
Variazione rispetto al basale (media LS [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Differenza rispetto a glimepiride (media LS [†] , IC 95 %)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Pazienti [N (%)] con HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Peso corporeo (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Basale (media)	87,9	85,6	86,8
Variazione rispetto al basale (media LS [†])	-3,0	-3,4	0,9
Differenza rispetto a glimepiride (media LS [†] , IC 95 %)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N include tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno una misurazione della variabile di outcome.

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, precedente medicinale anti-iperglicemico, eGFR al basale e interazione del tempo per trattamento.

[‡] La non inferiorità è dichiarata quando il margine superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bidirezionale al 95 % per la differenza tra le medie è inferiore allo 0,3 %.

[§] p < 0,001 rispetto a glimepiride.

Ertugliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a insulina (con o senza metformina)

In un sottostudio glicemico di VERTIS CV randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, della durata di 18 settimane, un totale di 1.065 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata con controllo glicemico inadeguato (emoglobina A1c [HbA1c] tra 7 % e 10,5 %) con terapia di base di insulina ≥ 20 unità/die (il 59 % dei pazienti era anche in trattamento con metformina ≥ 1.500 mg/die) è stato randomizzato a ricevere ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o placebo una volta al giorno (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Risultati alla settimana 18 di uno studio su ertugliflozin come terapia aggiuntiva in associazione a insulina (con o senza metformina) in pazienti con diabete mellito di tipo 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Basale (media)	8,4	8,4	8,4
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] e IC 95 %)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pazienti [N (%)] con HbA1c < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Peso corporeo (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Basale (media)	93,8	92,1	93,3
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] , IC 95 %)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N include tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno una misurazione della variabile di

outcome.

† Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, strato di insulina, eGFR al basale e interazione del tempo per trattamento.

‡ p < 0,001 rispetto al gruppo placebo.

§ p < 0,001 rispetto al gruppo placebo (in base ai confronti tra odds ratio aggiustati mediante un modello di regressione logistica con imputazione multipla per i dati mancanti).

Ertugliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina e sulfanilurea

In un sottostudio glicemico di VERTIS CV randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, della durata di 18 settimane, un totale di 330 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata con controllo glicemico inadeguato (HbA1c tra 7 % e 10,5 %) con terapia di base di metformina \geq 1.500 unità/die e sulfanilurea è stato randomizzato a ricevere ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o placebo una volta al giorno (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Risultati alla settimana 18 di uno studio su ertugliflozin come terapia aggiuntiva in associazione a metformina e a una sulfanilurea in pazienti con diabete mellito di tipo 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Basale (media)	8,4	8,3	8,3
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] e IC 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pazienti [N (%)] con HbA1c < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Peso corporeo (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Basale (media)	92,1	92,9	90,5
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] , IC 95 %)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N include tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno una misurazione della variabile di outcome.

† Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, eGFR al basale e interazione del tempo per trattamento.

‡ p < 0,001 rispetto al gruppo placebo.

§ p < 0,001 rispetto al gruppo placebo (in base ai confronti tra odds ratio aggiustati mediante un modello di regressione logistica con imputazione multipla per i dati mancanti).

Glicemia plasmatica a digiuno

In tre studi controllati con placebo, ertugliflozin ha determinato riduzioni statisticamente significative del glucosio plasmatico a digiuno (FPG). Per ertugliflozin 5 mg e 15 mg, le riduzioni della FPG corrette per il placebo sono state pari rispettivamente a 1,92 e 2,44 mmol/L per il medicinale come monoterapia, 1,48 e 2,12 mmol/L per il medicinale come terapia aggiuntiva a metformina e 1,40 e 1,74 mmol/L per il medicinale come terapia aggiuntiva a metformina e sitagliptin.

L'associazione ertugliflozin e sitagliptin con terapia di base con metformina ha determinato riduzioni significativamente maggiori dell'FPG rispetto a sitagliptin o ertugliflozin da soli. L'associazione ertugliflozin 5 mg o 15 mg con sitagliptin ha determinato riduzioni incrementali dell'FPG rispettivamente di 0,46 e 0,65 mmol/L rispetto a ertugliflozin da solo o di 1,02 e 1,28 mmol/L rispetto a sitagliptin da solo.

Efficacia in pazienti con HbA1c \geq 9 % al basale

Nello studio su ertugliflozin in associazione con metformina in pazienti con HbA1c basale tra 7 e 10,5 %, le riduzioni dell'HbA1c corrette per il placebo nel sottogruppo di pazienti con HbA1c basale \geq 9 % sono state pari rispettivamente all'1,31 % e all'1,43 % con ertugliflozin 5 mg e 15 mg.

Nello studio su pazienti non adeguatamente controllati con metformina e HbA1c basale pari a 7,5-11 %, nel sottogruppo di pazienti con HbA1c basale \geq 10 %, l'associazione di ertugliflozin 5 mg o 15 mg con sitagliptin ha fornito riduzioni dell'HbA1c pari rispettivamente al 2,35 % e al 2,66 %, rispetto al 2,10 %, all'1,30 % e all'1,82 % associati rispettivamente a ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg e sitagliptin da soli.

Pressione arteriosa

Come terapia aggiuntiva alla metformina, ertugliflozin 5 mg e 15 mg hanno dato luogo a riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica (SBP, *systolic blood pressure*) corrette per il placebo di, rispettivamente, 3,7 mmHg e 4,5 mmHg. Come terapia aggiuntiva a metformina e sitagliptin, ertugliflozin 5 mg e 15 mg hanno dato luogo a riduzioni statisticamente significative della SBP corrette per il placebo di, rispettivamente, 2,9 mmHg e 3,9 mmHg.

In uno studio di 52 settimane con controllo attivo vs. glimepiride, le riduzioni dal basale della SBP sono state di 2,2 mmHg per ertugliflozin 5 mg, e di 3,8 mmHg per ertugliflozin 15 mg, mentre i soggetti trattati con glimepiride hanno avuto un incremento della SBP dal basale di 1,0 mmHg.

Analisi di sottogruppi

Nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con ertugliflozin in associazione con metformina, sono state osservate riduzioni clinicamente significative di HbA1c nei sottogruppi definiti in base a età, sesso, razza, etnia, regione geografica, indice di massa corporea (BMI) basale, HbA1c basale e durata del diabete mellito di tipo 2.

Esiti cardiovascolari

L'effetto di ertugliflozin sul rischio cardiovascolare in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata è stato valutato nello studio VERTIS CV, uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, guidato dagli eventi. Lo studio ha confrontato il rischio di manifestare un evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE, *major adverse cardiovascular event*) tra ertugliflozin e placebo quando aggiunti e usati in concomitanza con i trattamenti standard di cura per il diabete e la malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Un totale di 8.246 pazienti è stato randomizzato (placebo N=2.747, ertugliflozin 5 mg N=2.752, ertugliflozin 15 mg N=2.747) e seguito per un tempo mediano di 3 anni. L'età media era di 64 anni e circa il 70 % era di sesso maschile.

Tutti i pazienti dello studio avevano un diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato al basale (HbA1c maggiore o uguale al 7 %). La durata media del diabete mellito di tipo 2 era di 13 anni, l'HbA1c media al basale era dell'8,2 % e l'eGFR media era di 76 mL/min/1,73 m². Al basale, i pazienti sono stati trattati con uno (32 %) o più (67 %) medicinali antidiabetici tra cui metformina (76 %), insulina (47 %), sulfaniluree (41 %), inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (11 %) e agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) (3 %).

Quasi tutti i pazienti (99 %) avevano una malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata al basale. Circa il 24 % dei pazienti aveva una anamnesi di insufficienza cardiaca. L'endpoint primario nello studio VERTIS CV era il tempo alla prima comparsa di MACE (morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale).

Ertugliflozin ha dimostrato la non inferiorità rispetto al placebo per MACE (vedere Tabella 8). I risultati per le singole dosi da 5 mg e 15 mg erano coerenti con i risultati per i gruppi delle dosi combinate.

Nei pazienti trattati con ertugliflozin, il tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stato inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 8 e Figura 1).

Tabella 8: Analisi di MACE e suoi componenti e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nello studio VERTIS CV *

Endpoint [†]	Placebo (N=2.747)		Ertugliflozin (N=5.499)		Hazard ratio vs placebo (IC) [‡]
	N (%)	Tasso evento (per 100 persone-anno)	N (%)	Tasso evento (per 100 persone-anno)	
MACE (morte CV, IM non fatale o ictus non fatale)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
IM non fatale	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Ictus non fatale	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Morte CV	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Numero di pazienti, IC=Intervallo di confidenza, CV=Cardiovascolare, IM=Infarto miocardico.

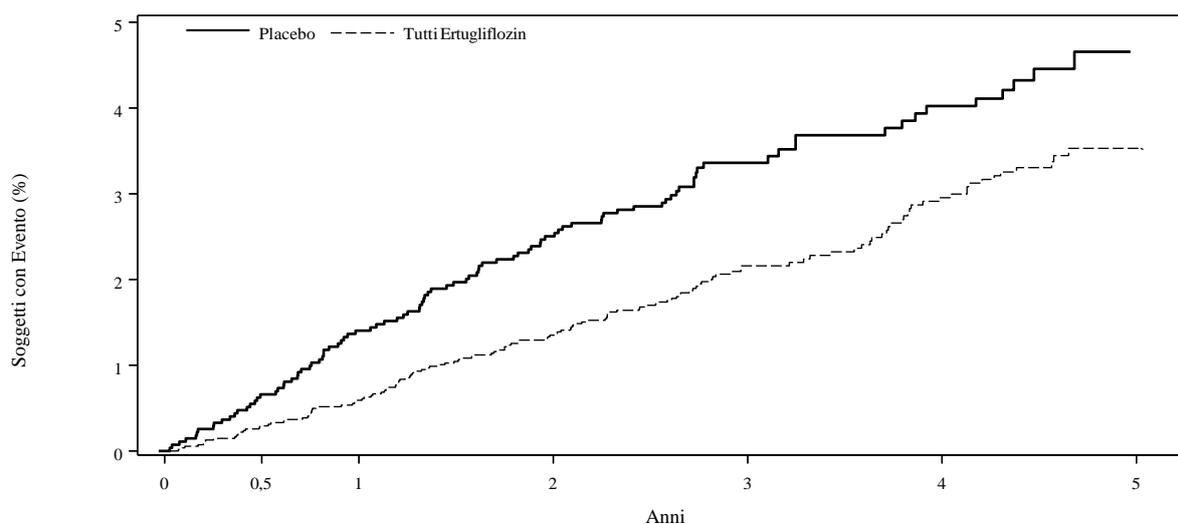
* Set di analisi *intent-to-treat*.

[†] MACE è stato valutato in soggetti che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio e, per i soggetti che hanno interrotto il medicinale in studio prima della sua fine, gli eventi che si sono verificati più di 365 giorni dopo l'ultima dose del medicinale in studio sono stati censurati. Sono stati valutati altri endpoint utilizzando tutti i soggetti randomizzati e gli eventi che si sono verificati in qualsiasi momento dopo la prima dose del medicinale in studio fino alla data dell'ultimo contatto. Il numero totale dei primi eventi è stato analizzato per ciascun endpoint.

[‡] Per MACE è stato presentato un IC 95,6 %, per altri endpoint è stato presentato un IC 95 %.

[#] Non valutato per la significatività statistica in quanto non era parte della procedura di test sequenziale prespecificata.

Figura 1: Tempo della prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca



Soggetti a rischio		0	0,5	1	2	3	4	5
Placebo		2747	2701	2635	2534	1361	1119	219
Tutti Ertugliflozin		5499	5396	5297	5119	2766	2286	402

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Segluromet in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Segluromet

Segluromet ha mostrato di essere bioequivalente alla co-somministrazione di dosi corrispondenti di ertugliflozin e metformina in compresse.

Ertugliflozin

Introduzione generale

La farmacocinetica di ertugliflozin è risultata simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. L'AUC e la C_{max} plasmatiche medie allo stato stazionario erano pari rispettivamente a 398 ng·h/mL e 81 ng/mL con ertugliflozin 5 mg una volta al giorno, e a 1.193 ng·h/mL e 268 ng/mL con ertugliflozin 15 mg una volta al giorno. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 4-6 giorni di somministrazione di ertugliflozin una volta al giorno. Ertugliflozin non presenta effetti farmacocinetici dipendenti dal tempo e si accumula nel plasma fino al 10-40 % dopo somministrazioni multiple.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione di singole dosi orali da 5 mg e 15 mg di ertugliflozin, le concentrazioni plasmatiche di picco (tempo alla concentrazione plasmatica di picco [T_{max}] mediano) di ertugliflozin vengono raggiunte 1 ora dopo la dose in condizioni di digiuno. La C_{max} e l'AUC plasmatiche di ertugliflozin aumentano in modo proporzionale alla dose a seguito di singole dosi da 0,5 mg a 300 mg e a seguito di dosi multiple da 1 mg a 100 mg. La biodisponibilità orale assoluta di ertugliflozin dopo la somministrazione di una dose da 15 mg è pari a circa il 100 %.

La somministrazione di ertugliflozin con un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie riduce la C_{max} di ertugliflozin del 29 % e prolunga il T_{max} di 1 ora, ma non altera l'AUC rispetto a quanto riscontrato in

condizioni di digiuno. L'effetto osservato con il cibo sulla farmacocinetica di ertugliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto, ertugliflozin può essere somministrato con o senza cibo. Negli studi clinici di fase 3, ertugliflozin è stato somministrato indipendentemente dai pasti.

Gli effetti di un pasto ad alto contenuto di grassi sulla farmacocinetica di ertugliflozin e metformina somministrati in forma di Segluromet compresse sono paragonabili a quelli documentati con le singole compresse. Il cibo non ha prodotto alcun effetto significativo sull' AUC_{inf} di ertugliflozin o metformina, ma ha ridotto la C_{max} media di ertugliflozin del 41 % circa e la C_{max} di metformina del 29 % circa rispetto ai valori in condizioni di digiuno.

Ertugliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di ertugliflozin allo stato stazionario dopo una somministrazione endovenosa è di 86 L. Il legame di ertugliflozin con le proteine plasmatiche è del 93,6 % ed è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di ertugliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in maniera significativa nei pazienti con compromissione epatica o renale. Il rapporto di concentrazione sangue/plasma di ertugliflozin è 0,66.

In vitro ertugliflozin non è un substrato dei trasportatori di anioni organici (OAT1, OAT3), dei trasportatori di cationi organici (OCT1, OCT2) o dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP1B1, OATP1B3).

Biotrasformazione

Il meccanismo primario di clearance di ertugliflozin è il metabolismo. La principale via metabolica di ertugliflozin è la O-glucuronidazione mediata da UGT1A9 e UGT2B7 a due glucuronidi farmacologicamente inattivi a concentrazioni clinicamente rilevanti. Il metabolismo (ossidativo) mediato da CYP di ertugliflozin è minimo (12 %).

Eliminazione

La clearance plasmatica sistemica media dopo una dose endovenosa da 100 µg era pari a 11 L/h. L'emivita di eliminazione media nei pazienti con diabete di tipo 2 e funzionalità renale nella norma, è stata stimata essere di 17 ore in base all'analisi farmacocinetica di popolazione. In seguito alla somministrazione di una soluzione orale di [¹⁴C]-ertugliflozin a soggetti sani, circa il 41 % e il 50 % della radioattività correlata al farmaco è stata eliminata rispettivamente nelle feci e nelle urine. Solo l'1,5 % della dose somministrata è stata escreta come ertugliflozin immodificato nelle urine e il 34 % come ertugliflozin immodificato nelle feci, probabilmente a causa dell'escrezione biliare dei metaboliti glucuronidi e della successiva idrolisi al progenitore.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio di farmacologia clinica di fase 1 condotto su pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o severa (determinata in base all'eGFR), dopo la somministrazione di una singola dose di ertugliflozin da 15 mg, si sono verificati incrementi medi dell' AUC di ertugliflozin $\leq 1,7$ volte rispetto a quanto osservato nei soggetti con funzionalità renale nella norma. Tali aumenti della AUC di ertugliflozin non sono considerati clinicamente rilevanti. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nei valori di C_{max} di ertugliflozin tra i diversi gruppi definiti in base alla funzionalità renale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore diminuiva all'aumentare della severità della compromissione renale (vedere paragrafo 4.4). Il legame di ertugliflozin con le proteine plasmatiche non è stato influenzato nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

La compromissione epatica moderata (in base alla classificazione di Child-Pugh) non ha determinato un aumento dell'esposizione a ertugliflozin. Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica nella norma, l'AUC di ertugliflozin è risultata diminuita di circa il 13 % e la C_{max} diminuita di circa il 21 %. Tale diminuzione dell'esposizione a ertugliflozin non è considerata clinicamente significativa. Non vi è alcuna esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica di classe Child-Pugh C (severa). Il legame di ertugliflozin con le proteine plasmatiche non è stato influenzato nei pazienti con compromissione epatica moderata.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi su ertugliflozin in pazienti pediatrici.

Effetti di età, peso corporeo, genere e razza

Stando alle analisi farmacocinetiche di popolazione, l'età, il peso corporeo, il genere e la razza non hanno effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ertugliflozin.

Interazioni farmacologiche

Valutazione di ertugliflozin in vitro

Negli studi *in vitro*, ertugliflozin e i relativi glucuronidi non hanno inibito né inattivato i CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 o 3A4 e non hanno indotto i CYP 1A2, 2B6 o 3A4. Ertugliflozin e i relativi glucuronidi non hanno inibito l'attività degli UGT 1A6, 1A9 o 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin si è dimostrato un debole inibitore degli UGT 1A1 e 1A4 *in vitro* a concentrazioni più elevate che non sono clinicamente rilevanti. I glucuronidi di ertugliflozin non hanno avuto alcun effetto su tali isoforme. Nel complesso, è poco probabile che ertugliflozin influenzi la farmacocinetica di medicinali somministrati in concomitanza ed eliminati da questi enzimi.

Ertugliflozin o i relativi glucuronidi non inibiscono in maniera significativa i trasportatori della P-gp, OCT2, OAT1 o OAT3 né i polipeptidi di trasporto OATP1B1 e OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti *in vitro*. Nel complesso, è poco probabile che ertugliflozin influenzi la farmacocinetica di medicinali substrati di questi trasportatori somministrati in concomitanza.

Metformina

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg somministrata in condizioni di digiuno è di circa il 50-60 %. Studi con singole dosi orali di metformina cloridrato in compresse da 500 mg a 1.500 mg, e da 850 mg a 2.550 mg, indicano l'assenza di una proporzionalità dose-dipendente all'aumentare delle dosi, riconducibile a un diminuito assorbimento più che a un'alterazione nell'eliminazione. Alle dosi cliniche usuali e con gli schemi posologici abitualmente utilizzati per metformina cloridrato in compresse, le concentrazioni plasmatiche di metformina allo stato stazionario vengono raggiunte nell'arco di 24-48 ore e sono generalmente < 1 µg/mL. Negli studi clinici controllati su metformina, i livelli plasmatici massimi di metformina non superavano i 5 µg/mL, anche alle dosi massime.

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento di metformina e lo ritarda leggermente, come indicato dal valore medio della C_{max} , inferiore del 40 % circa, dell'AUC inferiore del 25 %, e dal T_{max} aumentato di 35 minuti, dopo la somministrazione di una singola compressa da 850 mg di metformina insieme al cibo, rispetto alla somministrazione di una compressa con il medesimo dosaggio a digiuno. La rilevanza clinica di tali riduzioni non è nota.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V/F) di metformina dopo la somministrazione di dosi orali singole di metformina cloridrato in compresse da 850 mg era in media di 654 ± 358 L. La metformina si lega in misura trascurabile alle proteine plasmatiche. La metformina si distribuisce negli eritrociti.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale è di circa 3,5 volte superiore alla clearance della creatinina, espressione del fatto che la secrezione tubulare costituisce la principale via di eliminazione di metformina. A seguito della somministrazione orale, circa il 90 % della metformina assorbita viene eliminato per via renale entro le prime 24 ore, con un'emivita di eliminazione plasmatica di circa 6,2 ore.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta, si prolunga l'emivita plasmatica ed ematica di metformina e si riduce la clearance renale proporzionalmente alla riduzione dell'eGFR (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica su metformina in pazienti con insufficienza epatica.

Effetti di età, peso corporeo, genere e razza

Dati limitati ottenuti da studi controllati di farmacocinetica sull'uso di metformina in soggetti anziani sani suggeriscono una riduzione della clearance plasmatica totale di metformina, un prolungamento dell'emivita e un aumento della C_{max} rispetto ai soggetti giovani in buona salute. Sulla base di tali dati, pare che la variazione del profilo farmacocinetico di metformina con l'avanzare dell'età sia principalmente riconducibile a un cambiamento della funzionalità renale.

I parametri farmacocinetici di metformina non hanno evidenziato differenze significative tra i soggetti normali e i pazienti con diabete di tipo 2 nelle analisi di genere. Analogamente, in studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da diabete di tipo 2, l'effetto anti-iperglicemizzante di metformina è risultato comparabile nell'uomo e nella donna.

Non sono stati condotti studi sui parametri farmacocinetici di metformina in base alla razza. In studi clinici controllati su metformina condotti su pazienti affetti da diabete di tipo 2, l'effetto anti-iperglicemizzante è risultato comparabile nei soggetti bianchi (n=249), nei soggetti neri (n=51) e negli ispanici (n=24).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità acuta e a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Tossicità generale

Ertugliflozin

Sono stati condotti studi di tossicità orale a dosi ripetute su topi, ratti e cani rispettivamente fino a 13, 26 e 39 settimane. I segni di tossicità considerati avversi sono stati in genere osservati a esposizioni superiori o uguali a 77 volte l'esposizione al medicinale non legato nell'uomo (AUC) alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 15 mg/die. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi farmacologici relativi alla perdita di glucosio nelle urine, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono incrementi del metabolismo proteico, gluconeogenesi e squilibri elettrolitici, oltre a variazioni urinarie come poliuria, glicosuria e calciuria. Le variazioni microscopiche correlate a glicosuria e/o calciuria osservate solo

nei roditori includevano dilatazione dei tubuli renali, ipertrofia della zona glomerulare del surrene (ratti) e aumento dell'osso trabecolare (ratti). Ad eccezione dell'emesi, nei cani non sono stati rilevati effetti avversi di tossicità a 379 volte l'esposizione al medicinale non legato nell'uomo (AUC) alla MRHD di 15 mg/die.

Cancerogenesi

Ertugliflozin

Nello studio di 2 anni sulla cancerogenicità condotto sui topi, ertugliflozin è stato somministrato tramite sonda gastrica a dosi di 5, 15 e 40 mg/kg/die. Non sono emerse evidenze neoplastiche correlate a ertugliflozin a dosi fino a 40 mg/kg/die (circa 41 volte l'esposizione al medicinale non legato nell'uomo alla MRHD di 15 mg/die in base all'AUC). Nello studio di 2 anni sulla cancerogenicità condotto sui ratti, ertugliflozin è stato somministrato tramite sonda gastrica a dosi di 1,5, 5 e 15 mg/kg/die. Le evidenze neoplastiche correlate a ertugliflozin includevano una maggiore incidenza di feocromocitoma benigno della midollare del surrene nei ratti maschi a 15 mg/kg/die. Tale dato è stato attribuito al malassorbimento dei carboidrati che ha determinato un'alterazione dell'omeostasi del calcio e non è stato considerato rilevante in termini di rischio per l'uomo. Il livello di dose senza effetto osservabile (NOEL) per la neoplasia era pari a 5 mg/kg/die (circa 16 volte l'esposizione al medicinale non legato nell'uomo alla MRHD di 15 mg/die).

Metformina

Studi di cancerogenicità a lungo termine sono stati condotti sui ratti (periodo di somministrazione di 104 settimane) e sui topi (periodo di somministrazione di 91 settimane) a dosi inferiori o uguali a 900 mg/kg/die e 1.500 mg/kg/die, rispettivamente. Entrambe queste dosi equivalgono a circa quattro volte la dose quotidiana massima raccomandata nell'uomo di 2.000 mg secondo confronti basati sulla superficie corporea. Non sono emerse evidenze di cancerogenicità con metformina nei topi maschi né nei topi femmina. Analogamente, non è stato osservato alcun potenziale tumorigeno con metformina nei ratti maschi. È stata tuttavia riscontrata un'incidenza aumentata di polipi stromali benigni dell'utero nelle femmine di ratto trattate con 900 mg/kg/die.

Mutagenesi

Ertugliflozin

Ertugliflozin non è risultato mutageno o clastogeno con o senza attivazione metabolica nei test di retromutazione microbica, nei test citogenetici *in vitro* (linfociti umani) e nei test dei micronuclei *in vivo* sul ratto.

Metformina

Non è emersa evidenza di un potenziale mutageno di metformina nei seguenti test *in vitro*: test di Ames (*S. typhimurium*), test di mutazione genica (cellule di linfoma murine) o test delle aberrazioni cromosomiche (linfociti umani). Anche i risultati del test dei micronuclei *in vivo* sul topo sono stati negativi.

Tossicologia riproduttiva

Ertugliflozin

Nello studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale nel ratto, ertugliflozin è stato somministrato a ratti maschi e femmine a dosi di 5, 25 e 250 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità a 250 mg/kg/die (circa 386 volte l'esposizione al medicinale non legato nell'uomo alla MRHD di 15 mg/die in base alla AUC). In ratti e conigli, a livelli di esposizione materna pari rispettivamente a 239 e 1.069 volte l'esposizione umana alla massima dose clinica di 15 mg/die, in base all'AUC, ertugliflozin non influenzava negativamente gli esiti evolutivi. Nel ratto, con l'esposizione materna a

una dose tossica (250 mg/kg/die), sono stati osservati una minore vitalità fetale e una maggiore incidenza di malformazioni viscerali, in corrispondenza di esposizioni materne pari a 510 volte la massima dose clinica di 15 mg/die.

Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale è stata osservata una diminuzione della crescita e dello sviluppo post-natale nei ratti che avevano ricevuto ertugliflozin dal 6° giorno di gestazione al 21° giorno di allattamento a dosi ≥ 100 mg/kg/die (stimate pari a 239 volte l'esposizione umana alla massima dose clinica di 15 mg/die, in base all'AUC). La maturazione sessuale era ritardata in entrambi i sessi a 250 mg/kg/die (stimata pari a 620 volte la MRHD a 15 mg/die, in base alla AUC).

La somministrazione di ertugliflozin a giovani esemplari di ratto dal 21° giorno post-natale (PND) al 90°PND, un periodo di sviluppo renale corrispondente alla fine del secondo e del terzo trimestre di gravidanza nell'uomo, ha determinato un aumento del peso dei reni, dilatazione della pelvi e dei tubuli renali e mineralizzazione dei tubuli renali, a un'esposizione pari a 13 volte la massima dose clinica di 15 mg/die, in base all'AUC. Gli effetti sulle ossa (riduzione della lunghezza del femore, aumento del tessuto osseo trabecolare del femore), così come gli effetti di ritardo della pubertà, sono stati osservati a un'esposizione pari a 817 volte la MRHD di 15 mg/die in base all'AUC. Gli effetti renali e ossei non si sono risolti completamente dopo un periodo di recupero di un 1 mese.

Metformina

La fertilità dei ratti maschi o femmine non è stata alterata dalla somministrazione di metformina a dosi fino a 600 mg/kg/die, corrispondenti a circa tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo secondo confronti basati sulla superficie corporea. La metformina non ha prodotto effetti avversi sugli esiti dello sviluppo quando somministrata a ratti e conigli a dosi fino a 600 mg/kg/die. Ciò rappresenta un'esposizione pari a circa 2 e 6 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo di 2.000 mg secondo confronti basati sulla superficie corporea rispettivamente nel ratto e nel coniglio. La determinazione delle concentrazioni fetali ha dimostrato un parziale effetto barriera della placenta nei confronti di metformina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone K29-32 (E1201)
Cellulosa microcristallina (E460)
Crospovidone (E1202)
Sodio laurilsolfato (E487)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Segluromet 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film e Segluromet 7,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Cera carnauba (E903)

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film e Segluromet 7,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Cera carnauba (E903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PA/Al.

Confezioni da 14, 28, 56, 60, 168, 180 e 196 compresse rivestite con film in blister non perforati.

Confezioni da 30x1 compresse rivestite con film in blister perforati divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Segluromet 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

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

Segluromet 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

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

Segluromet 7,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

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

Segluromet 7,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2018
Data del rinnovo più recente: 09 novembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5 settembre 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.