

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Steglujan 5 mg/100 mg compresse rivestite con film
Steglujan 15 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Steglujan 5 mg/100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-pirolglutammico, equivalente a 5 mg di ertugliflozin e 100 mg di sitagliptin (come sitagliptin fosfato monoidrato).

Steglujan 15 mg/100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-pirolglutammico, equivalente a 15 mg di ertugliflozin e 100 mg di sitagliptin (come sitagliptin fosfato monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Steglujan 5 mg/100 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore beige, di dimensioni 12 x 7,4 mm, a forma di mandorla, con impresso "554" su un lato e lisce sull'altro.

Steglujan 15 mg/100 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore marrone, di dimensioni 12 x 7,4 mm, a forma di mandorla, con impresso "555" su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Steglujan è indicato in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico:

- per migliorare il controllo glicemico quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti di Steglujan non forniscono un adeguato controllo glicemico
- in pazienti già in trattamento con l'associazione ertugliflozin e sitagliptin in compresse separate

(Per i risultati degli studi relativi alle associazioni e agli effetti sul controllo glicemico, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin una volta al giorno. Nei pazienti che tollerano la dose iniziale e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 15 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin una volta al giorno.

Per i pazienti trattati con ertugliflozin che passano a Steglujan, la dose di ertugliflozin può essere mantenuta.

Quando Steglujan 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).

Nei pazienti con deplezione volêmica, si raccomanda la correzione di questa condizione prima dell'inizio della terapia con Steglujan (vedere paragrafo 4.4).

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 Steglujan nello stesso giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima dell'inizio della terapia con Steglujan e in seguito periodicamente (vedere paragrafo 4.4).

L'inizio della terapia con questo medicinale non è raccomandato in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o clearance della creatinina (CrCl) inferiore a 45 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con una eGRFda ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m², la terapia con Steglujan deve essere iniziata con 5 mg/100 mg con titolazione fino a 15 mg/100 mg se necessario per il controllo glicemico.

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 terapia con Steglujan deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o CrCl costantemente inferiore a 45 mL/min.

L'associazione a dose fissa di ertugliflozin e sitagliptin non deve essere usata in pazienti con compromissione renale severa, con malattia renale allo stadio terminale (ESRD, *End Stage Renal Disease*) o dializzati, poiché non sono disponibili dati clinici a supporto dell'efficacia in questi pazienti.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Steglujan in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Steglujan non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa, pertanto l'uso in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Steglujan in base all'età. I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzionalità renale ridotta. Poiché è possibile che si verifichino anomalie della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia con ertugliflozin, e poiché è noto che sitagliptin viene sostanzialmente escreto dai reni, la funzionalità renale deve essere valutata più frequentemente nei pazienti anziani. 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 Steglujan nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Steglujan deve essere assunto per via orale una volta al giorno, al mattino, con o senza cibo. 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

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

Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sul sintomo caratteristico della pancreatite acuta: dolore addominale severo e persistente. La risoluzione della pancreatite è stata osservata dopo l'interruzione della terapia con sitagliptin (con o senza trattamento di supporto), ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o decesso. Qualora si sospetti la presenza di pancreatite, la terapia con Steglujan e con altri medicinali potenzialmente implicati deve essere interrotta; qualora sia confermata la diagnosi di pancreatite acuta, la terapia con Steglujan non deve essere ripresa. Si deve prestare cautela nei pazienti con una storia di pancreatite.

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 Steglujan (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con funzionalità renale compromessa (eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m² o CrCl inferiore a 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 Steglujan, 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 di 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 Steglujan 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 con Steglujan 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 Steglujan 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 Steglujan può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con Steglujan, 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 Steglujan in pazienti con diabete di tipo 1 non sono state stabilite, pertanto Steglujan 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.

Compromissione renale

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

La terapia con Steglujan non deve essere iniziata in pazienti con eGFR inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o CrCl inferiore a 45 mL/min. La terapia con Steglujan deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o CrCl costantemente inferiore a 45 mL/min, a causa della riduzione dell'efficacia.

Il monitoraggio della funzionalità renale è raccomandato come segue:

- Prima dell'inizio della terapia con Steglujan e periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).
- Con maggiore frequenza nei pazienti con eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m² o CrCl inferiore a 60 mL/min.

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 con un secretagogo dell'insulina, che notoriamente causano ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Quando sitagliptin è stato usato in associazione con insulina o con una sulfonilurea, è stata osservata ipoglicemia. 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 Steglujan (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Infezioni micotiche genitali

Ertugliflozin aumenta il rischio di infezioni micotiche genitali. In studi clinici con inibitori di 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 Steglujan e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Reazioni di ipersensibilità

In pazienti trattati con sitagliptin, nelle segnalazioni successive all'immissione in commercio, sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità. (vedere paragrafo 4.8). Tali reazioni includono anafilassi, angioedema e patologie esfoliative della cute, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. L'insorgenza di tali reazioni si è verificata entro i primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento, con alcune segnalazioni di casi avvenuti dopo la prima dose. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità, il trattamento con Steglujan deve essere interrotto. Altre possibili cause dell'evento devono essere valutate e deve essere iniziato un trattamento alternativo per il diabete.

Pemfigoide bolloso

Successivamente all'immissione in commercio, sono stati riportati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano inibitori della DPP-4 tra cui sitagliptin. Nel caso in cui si sospetti il pemfigoide bolloso, si deve interrompere la terapia con Steglujan.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di deplezione volumica 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 volumica rispetto ai pazienti di età inferiore. 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).

Insufficienza cardiaca

Non vi è esperienza negli studi clinici con Steglujan 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 Steglujan 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.

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 su Steglujan; tuttavia, sono stati condotti studi di questo tipo su ertugliflozin e sitagliptin, i singoli principi attivi di Steglujan.

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 con 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 Steglujan (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 d'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 d'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 % e 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.

Sitagliptin

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su sitagliptin

Sitagliptin è principalmente eliminato immodificato nelle urine e il metabolismo costituisce una via minore. Studi *in vitro* indicano che il principale enzima responsabile del limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4, con un contributo del CYP2C8.

Il metabolismo può ricoprire un ruolo più significativo nell'eliminazione di sitagliptin nel contesto di una compromissione renale severa o di ESRD. Per questa ragione, è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (cioè chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin nei pazienti con compromissione renale severa o ESRD.

Studi d'interazione condotti in pazienti con diabete di tipo 2 o su volontari sani suggeriscono che metformina e ciclosporina non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di sitagliptin.

Effetti di sitagliptin su altri medicinali

Negli studi d'interazione, sitagliptin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di: metformina, rosiglitazone, gliburide, simvastatina, warfarin e contraccettivi orali.

Digossina

Sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche di digossina. Dopo la somministrazione di 0,25 mg di digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin per 10 giorni, la AUC plasmatica della digossina è aumentata in media dell'11 % e la C_{max} plasmatica è

aumentata in media del 18 %. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di digossina. Tuttavia, i pazienti a rischio di tossicità da digossina devono essere monitorati in relazione a tale rischio in caso di somministrazione concomitante di sitagliptin e digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sulla presenza di Steglujan o dei singoli componenti nel latte umano, sugli effetti nel lattante allattato con latte materno o sulla produzione di latte. Non sono stati condotti studi sull'allattamento negli animali con i componenti in associazione fissa di Steglujan. Nel ratto ertugliflozin e sitagliptin sono presenti nel latte durante l'allattamento. Ertugliflozin ha causato effetti sulla prole allattata.

Sono stati osservati effetti farmacologicamente mediati su 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. Steglujan non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Steglujan non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, in caso di guida o utilizzo di macchinari, occorre considerare che sono stati segnalati episodi di capogiri e sonnolenza con sitagliptin. Inoltre, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Steglujan 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 sitagliptin

La sicurezza di ertugliflozin e sitagliptin somministrati in concomitanza è stata valutata in 990 pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati per 26 settimane nell'ambito di tre studi: uno studio fattoriale su ertugliflozin 5 mg o 15 mg in associazione con sitagliptin 100 mg una volta al giorno rispetto ai singoli componenti, uno studio controllato con placebo su ertugliflozin 5 mg o 15 mg come terapia aggiuntiva a sitagliptin 100 mg e metformina una volta al giorno, e uno studio controllato con placebo sulla terapia iniziale con ertugliflozin 5 mg o 15 mg una volta al giorno in associazione con sitagliptin 100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1). L'incidenza e la tipologia di reazioni avverse in questi tre studi sono risultate simili alle reazioni avverse osservate con le singole monoterapie ertugliflozin e sitagliptin 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 segnalate 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).

Sitagliptin

Sono state segnalate reazioni avverse gravi tra cui pancreatite e reazioni di ipersensibilità. È stata segnalata ipoglicemia in associazione con sulfanilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (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) ^{*,a}
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia ²
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche ^{*,a,2}
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipoglicemia ^{*,†,1,2}
Raro	DKA ^{*,†,1}
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea ²
Non comune	Capogiri ²
Patologie vascolari	
Comune	Deplezione di volume ^{*,†,1}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	Malattia polmonare interstiziale ^{a,2}
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Stipsi ²
Non nota	Pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non fatale ^{*,a,2}
Non nota	Pancreatite acuta ^{a,*,b,2}
Non nota	Vomito ^{a,2}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Prurito ^{a,2}
Non nota	Patologie esfoliative della cute inclusa sindrome di Stevens-Johnson ^{a,*,2}
Non nota	Angioedema ^{a,*,2}
Non nota	Pemfigoide bolloso ^{a,*,2}
Non nota	Vasculite cutanea ^{a,*,2}
Non nota	Eruzione cutanea ^{a,*,1,2}
Non nota	Orticaria ^{a,*,2}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Artropatia ^{a,2}
Non nota	Dolore dorsale ^{a,2}
Non nota	Artralgia ^{a,2}
Non nota	Mialgia ^{a,2}

Patologie renali e urinarie	
Comune	Minzione aumentata ^{‡,1}
Non comune	Disuria ¹ , Creatinina ematica aumentata/Velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^{‡,1}
Non nota	Insufficienza renale acuta ^{a,2}
Non nota	Funzionalità renale danneggiata ^{a,2}
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Prurito vulvovaginale ¹
Patologie sistemiche 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>) ^{¶¶1}

¹ Reazione avversa con ertugliflozin.

² Reazione avversa con sitagliptin.

* Vedere paragrafo 4.4.

† Vedere i sottoparagrafi di seguito per ulteriori informazioni.

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

§ Include: sete e polidipsia.

¶ 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 intensità (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 %.

** 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 %).

¶¶ La 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 %).

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

^b Vedere *Studio sugli esiti cardiovascolari di Sitagliptin (TECOS)* di seguito.

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 (27,2 %) 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 medio 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, vulviti, 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 circoncisi. 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 segnalati 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.

Sitagliptin

In aggiunta alle reazioni avverse descritte nella tabella sopra, le reazioni avverse segnalate indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale e che si sono verificate in almeno il 5 % dei casi e più comunemente nei pazienti trattati con sitagliptin, comprendevano anche infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Ulteriori reazioni avverse segnalate indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale e rilevate più di frequente nei pazienti trattati con sitagliptin (a livelli inferiori al 5 %, ma con incidenza superiore di > 0,5 % con sitagliptin rispetto al gruppo di controllo) includevano osteoartrite e dolore agli arti.

Alcune reazioni avverse sono state osservate con maggiore frequenza negli studi sull'uso di sitagliptin in associazione con altri medicinali antidiabetici rispetto agli studi sull'uso di sitagliptin in monoterapia. Queste includevano ipoglicemia (frequenza molto comune in associazione con sulfanilurea e metformina), influenza (comune con insulina [con o senza metformina]), nausea e vomito (comune con metformina), flatulenza (comune con metformina o pioglitazone), stipsi (comune con l'associazione di sulfanilurea e metformina), edema periferico (comune con pioglitazone o con l'associazione di pioglitazone e metformina), sonnolenza e diarrea (non comune con metformina) e secchezza delle fauci (non comune con insulina [con o senza metformina]).

Studio TECOS (studio per la valutazione dei risultati cardiovascolari con sitagliptin)

Lo studio sulla sicurezza cardiovascolare con sitagliptin (TECOS) ha incluso nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*) 7.332 pazienti trattati con sitagliptin 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno in presenza di eGFR basale ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti agli standard di cura regionali per i fattori di rischio cardiovascolare (CV) e emoglobina A1c (HbA1c). L'incidenza complessiva degli eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella rilevata nei pazienti che ricevevano placebo.

Nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*), tra i pazienti che stavano usando insulina e/o sulfanilurea al basale, l'incidenza dell'ipoglicemia severa è stata del 2,7 % nei pazienti trattati con sitagliptin e del 2,5 % nei pazienti che ricevevano placebo; tra i pazienti che non stavano usando

insulina e/o sulfanilurea al basale, l'incidenza dell'ipoglicemia severa è stata dell'1 % nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0,7 % nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata pari dello 0,3 % nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0,2 % nei pazienti trattati con placebo.

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 di Steglujan, utilizzare le abituali misure di supporto (ad es., rimozione del materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, monitoraggio clinico con elettrocardiogramma 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.

Sitagliptin

Durante gli studi clinici controllati su soggetti sani, sono state somministrate singole dosi di sitagliptin fino a 800 mg. In uno studio con sitagliptin a una dose di 800 mg, sono stati osservati aumenti minimi del QTc, non considerati clinicamente rilevanti. Negli studi clinici, non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg. In studi di fase I a dosi multiple, non si sono osservate reazioni avverse correlate con le dosi di sitagliptin fino a 600 mg al giorno per periodi fino a 10 giorni e 400 mg al giorno per periodi fino a 28 giorni.

La dializzabilità di sitagliptin è modesta. Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stato rimosso nel corso di una sessione di emodialisi della durata di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD24.

Meccanismo d'azione

Steglujan associa due agenti anti-iperglicemici con meccanismi d'azione complementari al fine di migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete di tipo 2: ertugliflozin, un inibitore del SGLT2, e sitagliptin fosfato, un inibitore della DPP-4.

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.

Sitagliptin

Sitagliptin appartiene a una classe di agenti anti-iperglicemici orali denominati inibitori della DPP-4. Il miglioramento del controllo glicemico osservato con questo medicinale può essere mediato dall'aumento dei livelli degli ormoni incretinici attivi. Gli ormoni incretinici, che comprendono il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), vengono rilasciate dall'intestino durante il giorno, e il loro livello aumenta in risposta ai pasti. Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP incrementano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche tramite vie di segnalazione intracellulare che coinvolgono l'adenosina monofosfato (AMP) ciclica. In modelli animali di diabete di tipo 2, il trattamento con GLP-1 o con inibitori della DPP-4 ha dimostrato di migliorare la risposta delle cellule beta al glucosio e di stimolare la biosintesi e il rilascio di insulina. Con maggiori livelli di insulina, viene potenziata la captazione tissutale del glucosio. Inoltre, GLP-1 riduce la secrezione di glucagone da parte delle cellule alfa pancreatiche. Minori concentrazioni di glucagone, insieme a maggiori livelli di insulina, determinano una riduzione della produzione epatica di glucosio, con conseguente diminuzione della glicemia. Gli effetti di GLP-1 e GIP sono glucosio dipendenti, perciò, in presenza di concentrazioni ematiche ridotte di glucosio, non vengono osservate né la stimolazione del rilascio di insulina, né la soppressione della secrezione di glucagone da parte di GLP-1. Per entrambi GLP-1 e GIP, la stimolazione del rilascio di insulina è aumentata con l'incremento del glucosio oltre le concentrazioni normali. Inoltre, GLP-1 non compromette la normale risposta del glucagone all'ipoglicemia. L'attività di GLP-1 e GIP è limitata dall'enzima DPP-4 che idrolizza rapidamente gli ormoni incretinici a metaboliti inattivi. Sitagliptin impedisce l'idrolisi degli ormoni incretinici da parte della DPP-4, aumentando di conseguenza le concentrazioni plasmatiche delle forme attive di GLP-1 e GIP. Potenziando i livelli delle incretine attive, sitagliptin aumenta il rilascio di insulina e riduce i livelli di glucagone in modo glucosio-dipendente. In pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, tali variazioni dei livelli di insulina e glucagone inducono una diminuzione della HbA1c e minori concentrazioni di glucosio a digiuno e nel postprandiale. Il meccanismo glucosio-dipendente di sitagliptin differisce da quello delle sulfaniluree, che aumentano la secrezione di insulina anche quando i livelli di glucosio sono bassi, con possibile ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 e nei soggetti sani. Sitagliptin è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e a concentrazioni terapeutiche non inibisce gli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9.

In uno studio di due giorni su soggetti sani, sitagliptin in monoterapia ha aumentato le concentrazioni di GLP-1 attivo, mentre la metformina in monoterapia ha aumentato in modo simile le concentrazioni di GLP-1 attivo e di GLP-1 totale. La co-somministrazione di sitagliptin e metformina ha avuto un effetto additivo sulle concentrazioni di GLP-1 attivo. Sitagliptin ha aumentato le concentrazioni di GIP attivo, mentre ciò non accadeva con la metformina.

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

Controllo glicemico

L'efficacia e la sicurezza glicemica di ertugliflozin in associazione con sitagliptin sono state valutate in 3 studi clinici multicentrici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e comparatore attivo, che hanno coinvolto 1.985 pazienti con diabete di tipo 2. Nei 3 studi, la distribuzione razziale variava come segue: razza bianca 72,9-90,4 %, razza asiatica 0-20,3 %, razza nera 1,9-4,5 % e altre razze 4,8-5,4 %. I pazienti ispanici o latini costituivano il 15,6-36,1 % della popolazione. L'età media dei pazienti nei 3 studi variava da 55,1 a 59,1 anni (intervallo da 21 a 85 anni). Nei 3 studi, il 16,2-29,9 % dei pazienti era di età ≥ 65 anni e il 2,3-2,8 % era di età ≥ 75 anni.

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 ad 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 controllato 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 2).

Tabella 2: Risultati alla settimana 26 di uno studio fattoriale su ertugliflozin e sitagliptin come terapia di associazione aggiuntiva alla 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
Variazioni 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
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Differenza rispetto a sitagliptin (media LS [†] , IC 95 %)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

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

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, eGFR 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 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. 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 3).

Tabella 3: Risultati alla settimana 26 di uno studio su ertugliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a 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
Variazioni 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
Variazioni 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).

Terapia di associazione con ertugliflozin e sitagliptin

Un totale di 291 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con dieta ed esercizio fisico 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 in associazione con sitagliptin. Questi pazienti, che non ricevevano alcuna terapia anti-iperglicemica di base, sono stati randomizzati a ricevere ertugliflozin 5 mg o ertugliflozin 15 mg in associazione con sitagliptin (100 mg) o placebo una volta al giorno (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Risultati alla settimana 26 di uno studio sulla terapia di associazione con ertugliflozin e sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Basale (media)	8,9	9,0	9,0
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] e IC 95 %)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pazienti [N (%)] con HbA1c < 7 %	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Peso corporeo (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Basale (media)	90,8	91,3	95,0
Variazioni rispetto al basale (media LS [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Differenza rispetto al placebo (media LS [†] , IC 95 %)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del medicinale in studio e che si sono sottoposti ad almeno una misurazione delle variabili di outcome.

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo 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).

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 ha determinato riduzioni significativamente maggiori della FPG rispetto a sitagliptin o ertugliflozin da soli o al placebo. L'associazione di ertugliflozin 5 mg o 15 mg e sitagliptin ha determinato riduzioni incrementali della FPG pari a 0,46-0,65 mmol/L rispetto a ertugliflozin da solo o pari a 1,02-1,28 mmol/L rispetto a sitagliptin da solo. Le riduzioni corrette per il placebo associate a ertugliflozin 5 mg o 15 mg in associazione a sitagliptin sono state pari a 2,16 e 2,56 mmol/L.

Efficacia in pazienti con HbA1c ≥ 10 % al basale

Nello studio su pazienti non adeguatamente controllati con metformina e HbA1c basale pari a 7,5-11 %, nel sottogruppo di pazienti con HbA1c basale ≥ 10 %, l'associazione di ertugliflozin 5 mg o 15 mg con sitagliptin ha determinato 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.

Glicemia post-prandiale

Usati in monoterapia, ertugliflozin 5 mg e 15 mg hanno determinato riduzioni corrette per il placebo statisticamente significative della glicemia post-prandiale (PPG) a 2 ore, pari a 3,83 e 3,74 mmol/L.

L'associazione di ertugliflozin 5 mg o 15 mg con sitagliptin ha determinato riduzioni corrette per il placebo statisticamente significative della PPG a 2 ore, pari a 3,46 e 3,87 mmol/L.

Pressione arteriosa

Dopo 26 settimane di trattamento, l'associazione di ertugliflozin 5 mg o 15 mg e sitagliptin 100 mg ha determinato riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica rispetto a sitagliptin da solo (rispettivamente -2,8 e -3,0 mmHg per E5/S100 e E15/S100) o placebo (rispettivamente -4,4 e -6,4 mmHg per E5/S100 e E15/S100). Inoltre, in aggiunta alla terapia di base con metformina e sitagliptin, ertugliflozin 5 mg e 15 mg hanno determinato riduzioni statisticamente significative corrette per il placebo della pressione arteriosa sistolica rispettivamente di 2,9 e 3,9 mmHg.

Analisi di sottogruppi

Nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con ertugliflozin in associazione con sitagliptin, il miglioramento dei livelli di HbA1c è stato simile nei diversi sottogruppi definiti in base a età, sesso e razza, e durata del diabete mellito di tipo 2.

Esiti cardiovascolari

Studio sugli esiti cardiovascolari di ertugliflozin (VERTIS CV)

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 DPP-4 (11 %) e agonisti del recettore della 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 5). 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 5 e Figura 1).

Tabella 5: 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.

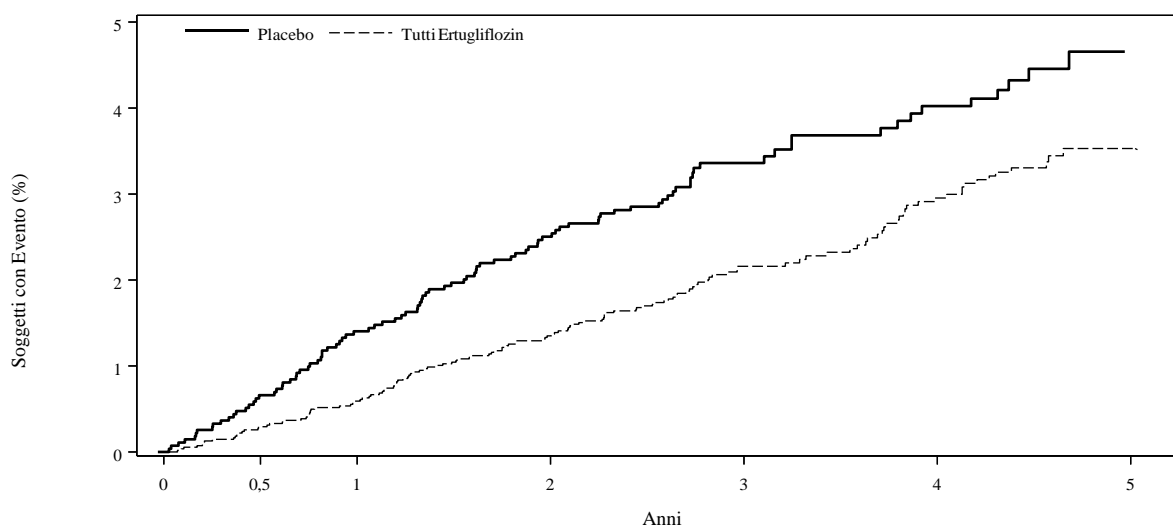
* Set di analisi *intent-to-treat*.

[†] 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	

Studio sugli esiti cardiovascolari di sitagliptin (TECOS)

TECOS è stato uno studio randomizzato su 14 671 pazienti (popolazione *intention-to-treat*) con valori di HbA_{1c} ≥ 6,5-8,0 % e malattia CV accertata, trattati con sitagliptin (7 332) 100 mg/die (o 50 mg/die in caso di eGFR basale ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7 339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR < 30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2 004 pazienti di età ≥ 75 anni e 3 324 pazienti con compromissione renale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²).

Nel corso dello studio, la differenza media complessiva stimata (SD) dei livelli di HbA_{1c} tra i gruppi sitagliptin e placebo è stata dello 0,29 % (0,01), IC 95 % (-0,32, -0,27); p < 0,001.

L'endpoint primario cardiovascolare era un endpoint composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint cardiovascolari secondari comprendevano: prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell'endpoint primario composito; mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia.

Dopo un follow-up mediano di 3 anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia solitamente utilizzata, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o al rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia solitamente utilizzata senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Tassi degli outcome cardiovascolari compositi e dei principali outcome secondari

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC 95 %)	Valore p [†]
	N (%)	Tasso di incidenza per 100 pazienti -anno*	N (%)	Tasso di incidenza per 100 pazienti -anno*		
Analisi della popolazione iniziale da trattare (intention-to-treat)						
Numero di pazienti	7 332		7 339			
Endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Endpoint secondario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
Outcome secondario						
Morte cardiovascolare	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Tutti gli infarti miocardici (fatali e non fatali)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Tutti gli ictus (fatali e non fatali)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Ospedalizzazione per angina instabile	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Morte per qualunque causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Il tasso di incidenza per 100 pazienti-anno è calcolato come $100 \times$ (numero totale di pazienti con ≥ 1 evento durante il periodo di esposizione eleggibile per il totale pazienti-anno di follow-up).

[†] Basato su un modello di Cox stratificato per regione. Per gli endpoint compositi, i valori p corrispondono a un test di non inferiorità volto a dimostrare che il rapporto di rischio è inferiore a 1,3. Per tutti gli altri endpoint, i valori p corrispondono a test delle differenze nei rapporti di rischio.

[‡] L'analisi della ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stata aggiustata per l'anamnesi di insufficienza cardiaca al basale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Steglujan 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

Steglujan

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

Gli effetti di un pasto ad alto contenuto di grassi sulla farmacocinetica di ertugliflozin e sitagliptin somministrati in forma di Steglujan compresse sono paragonabili a quelli documentati con le singole compresse. La somministrazione di Steglujan con il cibo ha ridotto la C_{max} di ertugliflozin del 29 % e non ha avuto effetti significativi sulla AUC_{inf} di ertugliflozin, né sulla AUC_{inf} e la C_{max} di sitagliptin.

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 la 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.

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 pari a 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 mediato da CYP (ossidativo) 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 I condotto su pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o severa (determinato 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

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

Sitagliptin

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con T_{max} mediano verificatosi 1-4 ore dalla somministrazione. L'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ e la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa l'87 %. Poiché la somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto di grassi con sitagliptin non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, Steglujan può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo proporzionale alla dose. La proporzionalità alla dose non è stata stabilita per i valori di C_{max} e $C_{24\text{ore}}$ (la C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la $C_{24\text{ore}}$ è aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario dopo una singola dose endovenosa di 100 mg di sitagliptin in soggetti sani è pari a circa 198 L. La frazione di sitagliptin che si lega reversibilmente alle proteine plasmatiche è bassa (38 %).

Biotrasformazione

Sitagliptin è principalmente eliminato immodificato nelle urine e il metabolismo costituisce una via minore. Circa il 79 % di sitagliptin è escreto immodificato nelle urine.

A seguito di una dose orale di [¹⁴C]-sitagliptin, circa il 16 % della radioattività è stata escreta in forma di metaboliti di sitagliptin. Sono stati rilevati sei metaboliti a livelli di traccia e non si prevede che essi contribuiscano all'attività inibitoria sulla DPP-4 plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che il principale enzima responsabile del limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4 con un contributo del CYP2C8.

Dati *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin non è un inibitore degli isoenzimi del CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 e non è un induttore del CYP3A4 e del CYP1A2.

Eliminazione

A seguito della somministrazione di una dose orale di [¹⁴C]-sitagliptin a soggetti sani, circa il 100 % della radioattività somministrata è stata eliminata nelle feci (13 %) o nelle urine (87 %) entro una settimana dalla somministrazione. La $t_{1/2}$ terminale apparente dopo una dose orale di 100 mg di sitagliptin è stata di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo minimamente dopo dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 mL/min.

L'eliminazione di sitagliptin avviene principalmente per escrezione renale con coinvolgimento della secrezione tubulare attiva. Sitagliptin è un substrato per il trasportatore di anioni organici 3 umano (hOAT-3), che può essere coinvolto nell'eliminazione renale di sitagliptin. La rilevanza clinica di hOAT-3 nel trasporto di sitagliptin non è stata stabilita. Sitagliptin è anche un substrato della P-gp, che può anche essere coinvolta nella mediazione dell'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore di P-gp, non ha ridotto la clearance renale di sitagliptin. Sitagliptin non è un substrato per i trasportatori OCT2 o OAT1, né per il trasportatore di peptidi 1/2 (PEPT1/2). *In vitro*, sitagliptin non ha inibito il trasporto mediato da OAT3 (IC₅₀=160 μM) o dalla glicoproteina-P (fino a 250 μM) a concentrazioni plasmatiche terapeuticamente rilevanti. In uno studio clinico, sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche di digossina, indicando che sitagliptin può essere un lieve inibitore della P-gp.

Interazioni farmacologiche

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Steglujan e altri medicinali; tuttavia, tali studi sono stati condotti sui singoli principi attivi.

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.

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

Valutazione di sitagliptin in vitro

Dati *in vitro* suggeriscono che sitagliptin non inibisce e non induce gli isoenzimi del CYP450. Negli studi clinici, sitagliptin non ha alterato significativamente la farmacocinetica di metformina, gliburide, simvastatina, rosiglitazone, warfarin o contraccettivi orali, fornendo un'evidenza *in vivo* di una ridotta predisposizione alle interazioni con i substrati del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e OCT. *In vivo*, sitagliptin può essere un lieve inibitore della P-gp.

Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per P-gp e OAT3. *In vitro*, il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito dal probenecid, sebbene il rischio di interazioni clinicamente significative venga considerato limitato. La somministrazione concomitante di inibitori di OAT3 non è stata valutata *in vivo*.

Caratteristiche nei pazienti

La farmacocinetica di sitagliptin era generalmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

Compromissione renale

In pazienti con funzionalità renale normale, il metabolismo, incluso quello del CYP3A4, ha un ruolo limitato nella clearance di sitagliptin. Il metabolismo può ricoprire un ruolo più significativo nell'eliminazione di sitagliptin nel contesto di una compromissione renale severa o di ESRD.

Rispetto a soggetti sani di controllo, l'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata modestamente in pazienti con GFR da ≥ 45 a < 90 mL/min. Poiché gli aumenti di tale entità non sono clinicamente rilevanti, in questi pazienti non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di sitagliptin nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio Child-Pugh ≤ 9). Non vi è alcuna esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh > 9). Tuttavia, poiché sitagliptin viene eliminato principalmente per via renale, non è previsto che la compromissione epatica severa influenzi la farmacocinetica di sitagliptin.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base all'età. L'età non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di fase 1 e di fase 2. I soggetti anziani (65-80 anni) presentavano concentrazioni plasmatiche di sitagliptin di circa il 19 % maggiori rispetto ai soggetti più giovani.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi con sitagliptin in pazienti pediatrici.

Altre caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base a genere, razza o indice di massa corporea (BMI). Secondo un'analisi composita dei dati di farmacocinetica di fase 1 e a un'analisi farmacocinetica di popolazione su dati di fase 1 e 2, tali caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin.

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.

Ertugliflozin

Tossicità generale

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'emese, 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

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).

Mutagenesi

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.

Tossicologia riproduttiva

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.

Sitagliptin

Nei roditori, a valori di esposizione sistemica pari a 58 volte i livelli di esposizione nell'uomo, sono state osservate tossicità renale ed epatica, mentre il livello di dose senza effetto è stato pari a 19 volte il livello di esposizione nell'uomo. Nei ratti, a livelli di esposizione pari a 67 volte il livello di esposizione clinica, sono state osservate anomalie dei denti incisivi; il livello di dose senza effetto per questo evento è stato di 58 volte l'esposizione nell'uomo, in base ad uno studio di 14 settimane condotto sui ratti. La rilevanza di tali risultati per l'uomo non è nota. Nei cani, a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica, sono stati osservati segni fisici transitori correlati al trattamento, alcuni dei quali suggestivi di tossicità neurale, come respirazione a bocca aperta, salivazione, emesi bianca schiumosa, atassia, tremore, diminuzione dell'attività e/o postura curva. Inoltre, a livello istologico, è stata osservata degenerazione muscoloscheletrica da molto lieve a lieve, a dosi tali da determinare livelli di esposizione sistemica pari a circa 23 volte l'esposizione nell'uomo. Per tali risultati, il livello di dose senza effetto è stato individuato in corrispondenza di un'esposizione pari a 6 volte il livello di esposizione clinica.

Negli studi preclinici sitagliptin non si è dimostrato genotossico. Sitagliptin non è stato cancerogeno nei topi. Nei ratti, è stata osservata una maggiore incidenza di carcinomi e adenomi epatici a livelli di esposizione sistemica pari a 58 volte il livello di esposizione nell'uomo. Poiché nei ratti è stata dimostrata una correlazione tra epatotossicità e induzione di neoplasia epatica, tale aumento dell'incidenza di tumori epatici nei ratti era probabilmente secondaria alla tossicità epatica cronica associata all'alta dose. Grazie all'ampio margine di sicurezza (dose senza effetto pari a 19 volte), tali alterazioni neoplastiche non sono considerate rilevanti per l'uomo.

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità nei ratti maschi e femmine trattati con sitagliptin prima e nel corso dell'accoppiamento.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale sui ratti, sitagliptin non ha mostrato effetti avversi.

Studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato un lieve aumento correlato al trattamento dell'incidenza di malformazioni costali del feto (coste assenti, ipoplasiche e ondulate) nella prole dei ratti a livelli di esposizione sistemica oltre 29 volte i livelli di esposizione umana. È stata osservata tossicità materna nei conigli a oltre 29 volte i livelli di esposizione nell'uomo. In virtù degli ampi margini di sicurezza, tali dati non suggeriscono un rischio rilevante per la riproduttività umana. Sitagliptin è escreto in quantità considerevole nel latte dei ratti durante l'allattamento (rapporto latte/plasma: 4:1).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)
Idrogenofosfato di calcio (anidro)
Croscarmellosa sodica
Sodio stearil fumarato (E487)
Magnesio stearato (E470b)
Gallato di propile

Film di rivestimento

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)

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 Al/PVC/PA/Al.
Confezioni da 14, 28, 30, 84, 90 e 98 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

Steglujan 5 mg/100 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1266/001
EU/1/18/1266/002
EU/1/18/1266/003
EU/1/18/1266/004
EU/1/18/1266/005
EU/1/18/1266/006
EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1266/007
EU/1/18/1266/008
EU/1/18/1266/009
EU/1/18/1266/010
EU/1/18/1266/011
EU/1/18/1266/012
EU/1/18/1266/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2018

Data del rinnovo più recente: 05 dicembre 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>.