

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Steglatro 5 mg compresse rivestite con film  
Steglatro 15 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Steglatro 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-piroglutammico, equivalente a 5 mg di ertugliflozin.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni compressa contiene 28 mg di lattosio (come monoidrato).

### Steglatro 15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene ertugliflozin acido L-piroglutammico, equivalente a 15 mg di ertugliflozin.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni compressa contiene 85 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

### Steglatro 5 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore rosa, di dimensioni 6,4 x 6,6 mm, di forma triangolare, con impresso "701" su un lato e lisce sull'altro.

### Steglatro 15 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore rosso, di dimensioni 9,0 x 9,4 mm, di forma triangolare, con impresso "702" su un lato e lisce sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- come monoterapia quando metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni.
- in aggiunta ad altri medicinali usati per il trattamento del diabete.

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

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

Quando ertugliflozin 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 volemica, si raccomanda la correzione di questa condizione prima dell'inizio della terapia con ertugliflozin (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 Steglatro nello stesso giorno.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima dell'inizio della terapia con Steglatro 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 m<sup>2</sup> o clearance della creatinina (CrCl) inferiore a 45 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con una eGFR da  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la terapia con Steglatro deve essere iniziata con 5 mg con titolazione fino a 15 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 Steglatro deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl costantemente inferiore a 30 mL/min.

Steglatro non deve essere usato 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 ertugliflozin in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Ertugliflozin 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 ertugliflozin in base all'età. Occorre tenere in considerazione la funzionalità renale e il rischio di deplezione volemica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Popolazione pediatrica*

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

## Modo di somministrazione

Steglatro 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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generali

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

#### Ipotensione/Deplezione volumica

Ertugliflozin causa diuresi osmotica, che può determinare una riduzione del volume intravascolare. Pertanto, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Steglatro (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con funzionalità renale compromessa (eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl inferiore a 60 mL/min), in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), in pazienti in terapia con diuretici o in pazienti con anamnesi di ipotensione in terapia con antipertensivi. Prima di iniziare la terapia con Steglatro, occorre valutare lo stato volumico 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 ertugliflozin si raccomanda un attento monitoraggio dello stato volumico (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 ertugliflozin 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 ertugliflozin 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 ertugliflozin può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con ertugliflozin, 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 ertugliflozin in pazienti con diabete di tipo 1 non sono state stabilite, pertanto ertugliflozin 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 nei pazienti con compromissione renale moderata e probabilmente assente nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

La terapia con Steglatro non deve essere iniziata in pazienti con eGFR inferiore a 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl inferiore a 45 mL/min. La terapia con Steglatro deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl costantemente inferiore a 30 mL/min, a causa della riduzione dell'efficacia.

Il monitoraggio della funzionalità renale è raccomandato come segue:

- Prima dell'inizio della terapia con ertugliflozin e periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).
- Con maggiore frequenza in pazienti con eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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). 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 ertugliflozin (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 circumcisi 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 a 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 Steglatro 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. 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 ertugliflozin su soggetti in classe *New York Heart Association* (NYHA) IV.

### Analisi delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Steglatro 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.

### Lattosio

Steglatro contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### 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**

### 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 ertugliflozin (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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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, Steglatro 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. Nel ratto ertugliflozin è presente nel latte durante l'allattamento e determina effetti sulla prole allattata. Sono stati osservati effetti farmacologicamente mediati su ratti giovani (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. Steglatro non deve essere usato durante l'allattamento.

##### Fertilità

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

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

Ertugliflozin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Steglatro 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

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 su Steglatro 5 mg e 15 mg*

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**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> Frequenza	<b>Reazione avversa</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto comune	Infezioni del tratto urinario <sup>†</sup> Infezione micotica vulvovaginale e altre infezioni micotiche dei genitali femminili* <sup>†</sup>
Comune	Balanite da candida e altre infezioni micotiche dei genitali maschili* <sup>†</sup>
Non nota	Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)*
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Ipoglicemia* <sup>†</sup>
Raro	DKA* <sup>†</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Deplezione volemica* <sup>†</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Minzione aumentata <sup>‡</sup>
Non comune	Disuria, Aumento della creatininemia/Riduzione della velocità di filtrazione glomerulare <sup>‡</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	Prurito vulvovaginale
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Sete <sup>§</sup>

<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Variazione dei valori dei lipidi sierici <sup>†</sup> , Aumento dell'emoglobina <sup>**</sup> , Aumento dell'azotemia (BUN, <i>Blood Urea Nitrogen</i> ) <sup>¶¶</sup>

\* 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.

<sup>¶</sup>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 %.

<sup>\*\*</sup>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 %).

<sup>¶¶</sup>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 %).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

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.

In caso di sovradosaggio, 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. La rimozione di ertugliflozin per emodialisi non è stata studiata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), codice ATC: A10BK04.

#### Meccanismo d'azione

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.

#### Effetti farmacodinamici

##### *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.

Ertugliflozin è stato studiato in monoterapia e in associazione a metformina, sitagliptin, una sulfanilurea, insulina (con o senza metformina), metformina in aggiunta a sitagliptin, metformina in aggiunta ad una sulfanilurea ed è stato confrontato con una sulfanilurea (glimepiride). Ertugliflozin è stato studiato anche in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale moderata.

L'efficacia e la sicurezza glicemica di ertugliflozin sono state valutate in 7 studi clinici multicentrici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo o comparatore attivo, che hanno coinvolto 4 863 pazienti con diabete di tipo 2, incluso uno studio su 468 pazienti con compromissione renale moderata. La distribuzione razziale era: 76,8 % di razza bianca, 13,3 % di razza asiatica, 5,0 % di razza nera e 4,8 % di altre razze. I pazienti ispanici o latini costituivano il 24,2 % della popolazione. I pazienti avevano un'età media di 57,8 anni (intervallo 21-87 anni), con il 25,8 % dei pazienti di età  $\geq 65$  anni e il 4,5 % di età  $\geq 75$  anni.

Inoltre, è stato condotto uno studio sugli esiti cardiovascolari (VERTIS CV). Lo studio VERTIS CV ha arruolato 8 246 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, compresi 1 776 pazienti con compromissione renale moderata. Lo studio VERTIS CV comprendeva anche sottostudi per valutare l'efficacia e la sicurezza glicemica di ertugliflozin in aggiunta ad altri trattamenti glicemici.

### Controllo glicemico

#### *Monoterapia*

Un totale di 461 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con dieta ed esercizio fisico 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 monoterapia. Questi pazienti, che non ricevevano alcuna terapia anti-iperglicemica di base, sono stati randomizzati a ricevere ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o placebo una volta al giorno (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Risultati alla settimana 26 di uno studio su ertugliflozin in monoterapia controllato con placebo\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
Basale (media)	8,2	8,4	8,1
Variazioni rispetto al basale (media LS <sup>†</sup> )	-0,8	-1,0	0,2
Differenza rispetto al placebo (media LS <sup>†</sup> , IC 95 %)	-1,0 <sup>‡</sup> (-1,2; -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,4; -0,9)	
<b>Pazienti [N (%)] con HbA1c &lt; 7 %</b>	44 (28,2) <sup>§</sup>	54 (35,8) <sup>§</sup>	20 (13,1)
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Basale (media)	94,0	90,6	94,2
Variazioni rispetto al basale (media LS <sup>†</sup> )	-3,2	-3,6	-1,4
Differenza rispetto al placebo (media LS <sup>†</sup> , IC 95 %)	-1,8 <sup>‡</sup> (-2,6; -0,9)	-2,2 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,3)	

\* 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 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).

#### *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 ( $\geq 1 500$  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 (vedere Tabella 3).

**Tabella 3: Risultati alla settimana 26 di uno studio controllato con placebo su ertugliflozin in associazione con metformina\***

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

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

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0,001$  rispetto al placebo.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  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 ad uno studio clinico 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, in trattamento con metformina in monoterapia ( $\geq 1 500$  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 3,0 mg (vedere Tabella 4).

**Tabella 4: Risultati alla settimana 52 di uno studio con controllo attivo per confrontare ertugliflozin e glimepiride come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con metformina\***

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

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

<sup>†</sup> Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, precedente medicinale anti-iperglicemico, eGFR basale e interazione del tempo per trattamento.

<sup>‡</sup> 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 %.

<sup>§</sup> p < 0,001 rispetto a glimepiride.

*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 ( $\geq 1\ 500$  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 5).

**Tabella 5: 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\***

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

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

<sup>†</sup> Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, eGFR basale e interazione del tempo per trattamento.

<sup>‡</sup> p < 0,001 rispetto al gruppo di controllo.

<sup>§</sup> 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 ( $\geq 1500$  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 6).



**Tabella 6: Risultati alla settimana 26 di uno studio su ertugliflozin come terapia aggiuntiva in associazione con metformina e sitagliptin\***

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

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

<sup>†</sup> Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo, precedente medicinale anti-iperglicemico, eGFR al basale e interazione del tempo per trattamento.

<sup>‡</sup> p < 0,001 rispetto al placebo.

<sup>§</sup> 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 7).

**Tabella 7: Risultati alla settimana 26 di uno studio sulla terapia di associazione con ertugliflozin e sitagliptin\***

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

<sup>†</sup> Medie dei minimi quadrati aggiustate per tempo e interazione del tempo per trattamento.

<sup>‡</sup> p < 0,001 rispetto al placebo.

<sup>§</sup> 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).

*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 8).

**Tabella 8: 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\***

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

**Tabella 9: 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\***

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

#### *Compromissione renale moderata*

##### Studio controllato con placebo della durata di 26 settimane

L'efficacia di ertugliflozin è stata inoltre valutata separatamente in uno studio condotto su pazienti diabetici con compromissione renale moderata (468 pazienti con eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Le variazioni medie dei minimi quadrati (LS) (IC 95 %) rispetto al basale della HbA1c erano -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14) e -0,41 (-0,56; -0,27) rispettivamente nei gruppi placebo, ertugliflozin 5 mg e ertugliflozin 15 mg. Le riduzioni della HbA1c nei bracci ertugliflozin non sono state significativamente diverse da quelle del placebo. Le analisi prespecificate sull'efficacia glicemica sono state confuse dall'uso concomitante del medicinale anti-iperglicemico proibito. In un'analisi successiva, escludendo quei soggetti che avevano usato il medicinale proibito, ertugliflozin 5 mg e 15 mg sono stati associati a riduzioni corrette per il placebo della HbA1c dello -0,14 (-0,36; 0,08) e -0,33 (-0,55; -0,11).

### Studio controllato con placebo della durata di 18 settimane

Nello studio VERTIS CV, 1 776 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata presentavano compromissione renale moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tra questi, 1 319 pazienti avevano una eGFR da  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, compresi 879 pazienti esposti a ertugliflozin (vedere Tabella 10), e 457 pazienti avevano una eGFR da  $\geq 30$  a  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, compresi 299 pazienti esposti a ertugliflozin.

**Tabella 10: Risultati alla settimana 18 di ertugliflozin in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare con eGFR ai livelli basali da  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>\***

	<b>Ertugliflozin 5 mg</b>	<b>Ertugliflozin 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 465</b>	<b>N = 413</b>	<b>N = 439</b>
Basale (media)	8,2	8,2	8,2
Variazioni rispetto al basale (media LS <sup>†</sup> )	-0,5	-0,6	-0,3
Differenza rispetto al placebo (media LS <sup>†</sup> e IC 95 %)	-0,3 <sup>‡</sup> (-0,4, -0,1)	-0,3 <sup>‡</sup> (-0,4, -0,2)	
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>N = 465</b>	<b>N = 413</b>	<b>N = 439</b>
Basale (media)	92,1	92,5	92,3
Variazioni rispetto al basale (media LS <sup>†</sup> )	-1,8	-1,9	-0,5
Differenza rispetto al placebo (media LS <sup>†</sup> , IC 95 %)	-1,3 <sup>‡</sup> (-1,7; -0,9)	-1,4 <sup>‡</sup> (-1,8; -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, eGFR al basale e interazione del tempo per trattamento.

‡ p < 0,001 rispetto al gruppo placebo.

Nei pazienti con eGFR da  $\geq 30$  a  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la riduzione dell'HbA1c dal basale alla Settimana 18 è stata significativamente diversa tra placebo ed ertugliflozin 5 mg, ma non è stata significativamente diversa tra placebo ed ertugliflozin 15 mg.

### *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 con sitagliptin sono state pari a 2,16 e 2,56 mmol/L.

### *Efficacia in pazienti con HbA1c $\geq 8$ % basale*

Nello studio in monoterapia condotto in pazienti sottoposti a dieta ed esercizio fisico con HbA1c basale tra 7 e 10,5 %, il sottogruppo di pazienti con HbA1c basale  $\geq 8$  % ha mostrato riduzioni dell'HbA1c corrette per il placebo pari rispettivamente all'1,11 % e all'1,52 % con ertugliflozin 5 mg o 15 mg.

Nello studio su ertugliflozin in aggiunta a 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 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*

Nello studio in monoterapia, ertugliflozin 5 mg e 15 mg hanno determinato riduzioni corrette per il placebo statisticamente significative del glucosio postprandiale (PPG) a 2 ore, pari a 3,83 e 3,74 mmol/L.

#### *Pressione arteriosa*

In tre studi di 26 settimane controllati con placebo, ertugliflozin ha ridotto la pressione sistolica (SBP, *systolic blood pressure*). Per ertugliflozin 5 mg e 15 mg, le riduzioni statisticamente significative corrette per il placebo della SBP variavano rispettivamente da 2,9 mmHg a 3,7 mmHg e da 1,7 mmHg a 4,5 mmHg.

In uno studio di 52 settimane, con controllo attivo vs. glimepiride, le riduzioni della SBP dal basale per ertugliflozin 5 mg e 15 mg erano rispettivamente pari a 2,2 mmHg e 3,8 mmHg, mentre i soggetti trattati con glimepiride avevano un aumento della SBP dal basale di 1,0 mmHg.

#### *Analisi di sottogruppi*

Nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con ertugliflozin, sono state osservate riduzioni clinicamente significative dei livelli 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 m<sup>2</sup>. 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 11). 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 11 e Figura 1).

**Tabella 11: Analisi di MACE e suoi componenti e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nello studio VERTIS CV\***

Endpoint <sup>†</sup>	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		Hazard ratio vs placebo (IC) <sup>‡</sup>
	N (%)	Tasso evento (per 100 persone-anno)	N (%)	Tasso evento (per 100 persone-anno)	
<b>MACE (morte CV, IM non fatale o ictus non fatale)</b>	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
<b>IM non fatale</b>	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
<b>Ictus non fatale</b>	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
<b>Morte CV</b>	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
<b>Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca<sup>#</sup></b>	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.

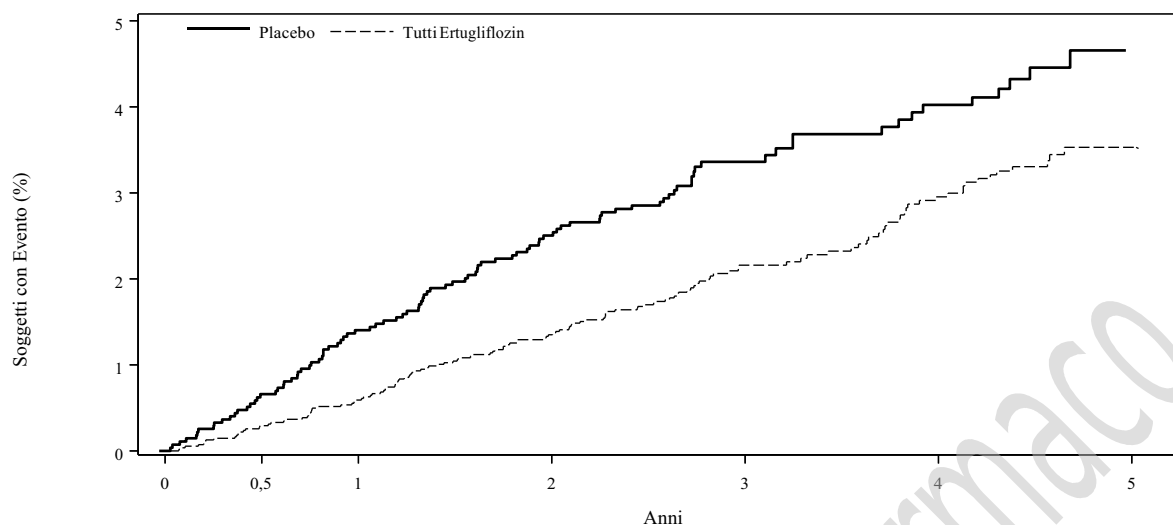
\* Set di analisi *intent-to-treat*.

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> Per MACE è stato presentato un IC 95,6 %, per altri endpoint è stato presentato un IC 95 %.

<sup>#</sup> 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									
Placebo	2747	2701	2635	2534	1361	1119	219		
Tutti Ertugliflozin	5499	5396	5297	5119	2766	2286	402		

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ertugliflozin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### 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 (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 [<sup>14</sup>C]-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 (determinata in base all'eGFR), dopo la somministrazione di una singola dose da 15 mg di ertugliflozin, si sono verificati incrementi medi dell'AUC di ertugliflozin ≤ 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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.

### 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.

*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 improbabile che ertugliflozin influenzi la farmacocinetica di medicinali, substrati di questi trasportatori, somministrati in concomitanza.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

#### 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  $\geq 100$  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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)  
Lattosio monoidrato  
Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Magnesio stearato (E470b)

#### Film di rivestimento

Ipromellosa 2910/6 (E464)  
Lattosio monoidrato  
Macrogol 3350 (E1521)  
Triacetina (E1518)  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **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, 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**

### Steglatro 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1267/001

EU/1/18/1267/002

EU/1/18/1267/003

EU/1/18/1267/004

EU/1/18/1267/005

EU/1/18/1267/006

EU/1/18/1267/013

### Steglatro 15 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2018

Data del rinnovo più recente: 15 novembre 2022

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgio

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).