

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar STEGLATRO de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para STEGLATRO.

STEGLATRO™ (ertugliflozin) tablets, for oral use oral
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2017

----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Advertencias y precauciones

Cetoacidosis (5.2) 01/2020

----- INDICACIONES Y USO -----

STEGLATRO es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) indicado como complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. (1)

Limitaciones de uso:

- No está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni para la cetoacidosis diabética. (1)

----- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN -----

- La dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, tomada por la mañana, con o sin alimentos. (2.1)
- Aumente la dosis a 15 mg una vez al día en aquellos que toleran STEGLATRO y necesitan de un control glucémico adicional. (2.1)
- Evalúe la función renal antes de iniciar STEGLATRO y periódicamente en lo sucesivo (2.2):
 - No use en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) inferior a 30 ml/minuto/1.73 m².
 - El inicio no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 a menos de 60 ml/minuto/1.73 m².
 - El uso continuado no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m².

----- FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES -----

Comprimidos: 5 mg y 15 mg (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

- Insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal o diálisis. (4, 5.3)
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave al STEGLATRO. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Hipotensión:** Puede ocurrir particularmente en pacientes con deterioro de la función renal, las personas de edad avanzada o en pacientes que reciben diuréticos. Antes del inicio, evalúe y corrija el estado del volumen. Monitoree para detectar signos y síntomas durante la terapia. (5.1)
- Cetoacidosis:** Evalúe a los pacientes que presenten signos y síntomas de acidosis metabólica para determinar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Si

se sospecha, interrumpa, evalúe y trate rápidamente. Antes de iniciar, considere los factores de riesgo de la cetoacidosis. Es posible que los pacientes necesiten monitoreo y la discontinuación del tratamiento en situaciones clínicas conocidas por causar predisposición a la cetoacidosis. (5.2)

- Lesión renal aguda y deterioro de la función renal:** Se debe considerar la discontinuación temporal en el contexto de la ingesta oral reducida o de pérdidas de líquido. Si se produce una lesión renal aguda, interrumpa de inmediato y trate. Se debe monitorear la función renal. (5.3)
- Urosepsis y pielonefritis:** Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y tratarlos rápidamente, si se indica. (5.4)
- Amputación de extremidades inferiores:** Antes de iniciar, se deben tener en cuenta los factores que puedan aumentar el riesgo de amputación. Monitoree a los pacientes para detectar infecciones o úlceras de extremidades inferiores, e interrumpa si estas se producen. (5.5)
- Hipoglucemia:** Considere la administración de una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación. (5.6)
- Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):** Se han dado casos graves y que representaron un riesgo para la vida en mujeres y hombres. Evalúe a los pacientes que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en la zona genital o perineal, junto con fiebre o malestar general. Si se sospecha, inicie un tratamiento rápido. (5.7)
- Infecciones micóticas genitales:** Se deben monitorear y tratar si se indica. (5.8)
- Aumento de C-LDL:** Se debe monitorear y tratar de forma adecuada. (5.9)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

- Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con STEGLATRO (incidencia $\geq 5\%$) eran infecciones micóticas genitales en mujeres. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

- Embarazo:** Asesorar a las mujeres de los posibles riesgos para un feto en especial durante el segundo y tercer trimestre. (8.1)
- Lactancia:** La lactancia no se recomienda. (8.2)
- Pacientes geriátricos:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular reducido. (5.1, 8.5)
- Insuficiencia renal:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular y función renal reducidos. (5.1, 5.3, 8.6)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 01/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Pacientes con disfunción renal

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipotensión
- 5.2 Cetoacidosis
- 5.3 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal
- 5.4 Urosepsis y pielonefritis
- 5.5 Amputación de extremidad inferior
- 5.6 Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
- 5.7 Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
- 5.8 Infecciones micóticas genitales

5.9 Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

5.10 Resultados macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
- 7.2 Prueba de glucosa en orina con resultado positivo
- 7.3 Interferencia con el análisis 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Disfunción hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de estudios clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

14.2 Estudio clínico del uso de STEGLATRO como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

14.3 Estudios clínicos del uso de STEGLATRO como terapia combinada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

14.4 Estudio clínico de STEGLATRO en pacientes con insuficiencia renal moderada y diabetes mellitus tipo 2

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

STEGLATRO™ está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de uso

- STEGLATRO no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

- La dosis inicial recomendada de STEGLATRO es de 5 mg una vez al día, tomada por la mañana, con o sin alimentos. En los pacientes que toleran STEGLATRO 5 mg una vez al día, la dosis puede aumentarse a una dosis máxima recomendada de 15 mg una vez al día si es necesario realizar un control glucémico adicional.
- En los pacientes con depleción de volumen, se debe corregir esta afección antes de iniciar STEGLATRO [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.2 Pacientes con disfunción renal

- Evalúe la función renal antes de iniciar STEGLATRO y periódicamente en lo sucesivo [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- El uso de STEGLATRO está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/minuto/1.73 m² [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- El inicio de STEGLATRO no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 ml/minuto/1.73 m² a menos de 60 ml/minuto/1.73 m² [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].
- El uso continuado de STEGLATRO no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/minuto/1.73 m².

No es necesario ajustar la dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: 5 mg, de color rosa, de forma triangular grabados con “701” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- Comprimidos: 15 mg, de color rojo, de forma triangular grabados con “702” en una de las caras y con la otra cara lisa.

4 CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) o diálisis [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].
- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave al STEGLATRO.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipotensión

STEGLATRO causa contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede producirse hipotensión sintomática después de iniciar STEGLATRO [*consulte Reacciones adversas (6.1)*] especialmente en pacientes con deterioro de la función renal (eGFR menor que 60 ml/min/1.73 m²) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*], pacientes de edad avanzada (≥65 años), en pacientes con presión arterial sistólica baja y en pacientes que reciben diuréticos. Antes de iniciar STEGLATRO, el estado del volumen debe evaluarse y corregirse, si se indica. Monitoree para detectar signos y síntomas de hipotensión después de iniciar la terapia.

5.2 Cetoacidosis

Los informes de cetoacidosis, una afección grave que puede poner en riesgo la vida y requiere hospitalización urgente, han sido identificados en los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que reciben inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y se ha informado de casos en pacientes tratados con STEGLATRO en ensayos clínicos. En todo el programa clínico, la cetoacidosis se identificó en 3 de 3,409 (0.1 %) pacientes tratados con STEGLATRO y 0 % de los pacientes tratados con producto de comparación. Los casos mortales de cetoacidosis se han informado en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. STEGLATRO no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [*consulte Indicaciones y uso (1)*].

Los pacientes tratados con STEGLATRO que presenten signos y síntomas compatibles con acidosis metabólica grave deben ser evaluados para determinar la presencia de cetoacidosis, independientemente de la presencia de niveles de glucosa en sangre, ya que la cetoacidosis asociada con STEGLATRO puede estar presente incluso si los niveles de glucosa en sangre son menos de 250 mg/dl. Si se sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir STEGLATRO, se debe evaluar al paciente y se debe instituir el tratamiento de inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina, líquidos y reemplazo de carbohidratos.

En muchos de los casos informados y particularmente en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no se reconoció de inmediato y la institución del tratamiento se retrasó debido a que los niveles de glucosa en sangre estuvieron por debajo de aquellos generalmente previstos para la cetoacidosis diabética (a menudo, inferiores a 250 mg/dl). Los signos y síntomas en el momento de la presentación fueron congruentes con deshidratación y acidosis metabólica grave e incluyeron náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y falta de aire. En algunos, pero no todos los casos, se identificaron los factores que causan predisposición a la cetoacidosis tales como la reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica, cirugía, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar STEGLATRO, se deben tener en cuenta los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a la cetoacidosis, incluida la deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción de calorías y abuso de alcohol.

Para los pacientes que se someten a una cirugía programada, se debe considerar la interrupción temporal de STEGLATRO durante al menos 4 días antes de la cirugía [*consulte Farmacología clínica (12.2 y 12.3)*].

Considere el monitoreo para detectar cetoacidosis e interrumpir de manera temporal STEGLATRO en situaciones clínicas conocidas por causar predisposición a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o a una cirugía). Asegúrese de que los factores de riesgo para determinar la presencia de cetoacidosis se resuelvan antes de reiniciar STEGLATRO.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de cetoacidosis e indíqueles que interrumpan STEGLATRO y soliciten atención médica de inmediato si se presentan signos y síntomas.

5.3 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal

STEGLATRO causa contracción del volumen intravascular y puede causar insuficiencia renal [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Ha habido informes de lesión renal aguda posteriores a la comercialización, algunas requirieron hospitalización y diálisis, en pacientes que recibían inhibidores de SGLT2.

Antes de iniciar STEGLATRO, se deben tener en cuenta los factores que pueden predisponer a los pacientes a sufrir una lesión renal aguda, incluidos hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, los inhibidores de la ACE, los ARB, AINE). Se debe considerar la interrupción temporal de STEGLATRO en cualquier contexto de ingesta oral reducida (como enfermedad aguda o ayuno) o pérdidas de líquidos (tales como enfermedad gastrointestinal o exposición a calor excesivo); monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión renal aguda. Si se produce una lesión renal aguda, interrumpa de inmediato STEGLATRO y trate.

STEGLATRO aumenta la creatinina sérica y disminuye la eGFR. Los pacientes con deterioro renal moderado (eGFR de 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m²) pueden ser más susceptibles a estos cambios. Las anomalías en la función renal pueden ocurrir después de iniciar STEGLATRO [*consulte Reacciones*

adversas (6.1)]. Debe evaluarse la función renal antes de iniciar STEGLATRO y periódicamente en lo sucesivo. El uso de STEGLATRO no se recomienda cuando la eGFR está persistentemente entre 30 y menos que 60 ml/min/1.73 m² y está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/min/1.73 m² [*consulte Dosificación y administración (2.2), Contraindicaciones (4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

5.4 Urosepsis y pielonefritis

Ha habido informes posteriores a la comercialización de infecciones graves de las vías urinarias, que incluyen urosepsis y pielonefritis, que requirieron hospitalización en pacientes que recibían inhibidores de SGLT2. También se han informado casos de pielonefritis en pacientes tratados con STEGLATRO en ensayos clínicos. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones de las vías urinarias. Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y tratarlos rápidamente, si se indica [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

5.5 Amputación de extremidad inferior

Un mayor riesgo de amputación de extremidades inferiores (principalmente del dedo del pie) se ha observado en estudios clínicos con otro inhibidor de SGLT2. En siete ensayos clínicos de fase 3 en el programa de desarrollo STEGLATRO, se informaron amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en 1 (0.1 %) paciente en el grupo comparador, 3 (0.2 %) pacientes en el grupo de 5 mg de STEGLATRO y 8 (0.5 %) pacientes en el grupo de 15 mg de STEGLATRO. Una asociación causal entre STEGLATRO y la amputación de la extremidad inferior no se ha establecido definitivamente.

Antes de iniciar STEGLATRO, se deben tener en cuenta los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponerlos a la necesidad de amputaciones, como un antecedente de amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía y las úlceras del pie diabético. Asesore a los pacientes sobre la importancia de recibir atención de rutina preventiva de los pies. Monitoree a los pacientes que reciben STEGLATRO para detectar signos y síntomas de infección (incluida la osteomielitis), dolor o dolor nuevo o sensibilidad, llagas o úlceras que involucren a las extremidades inferiores y suspenda STEGLATRO si estos presentan complicaciones.

5.6 Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) causan hipoglucemia. STEGLATRO puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Por lo tanto, una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con STEGLATRO.

5.7 Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Los informes de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), una infección necrosante poco frecuente, pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente, se han identificado en la fase de vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus que recibían inhibidores de SGLT2. Se han informado casos en mujeres y hombres. Los resultados graves incluyeron hospitalización, múltiples cirugías y la muerte.

Se debe evaluar la presencia de fascitis necrosante en los pacientes tratados con STEGLATRO que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en la zona genital o perineal, junto con fiebre o malestar general. Si se sospecha, comience el tratamiento de inmediato con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Descontinúe STEGLATRO, controle de cerca los niveles de glucosa en sangre y proporcione una terapia alternativa adecuada para el control glucémico.

5.8 Infecciones micóticas genitales

STEGLATRO aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes que tienen antecedentes de infecciones micóticas genitales o que no están circuncidados son más propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se deben monitorear y tratar de forma adecuada.

5.9 Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

Aumentos en el colesterol LDL relacionados con la dosis pueden ocurrir con STEGLATRO [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Se debe monitorear y tratar de forma adecuada.

5.10 Resultados macrovasculares

No ha habido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de disminución del riesgo macrovascular con STEGLATRO.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen más abajo y en otro lugar del prospecto:

- Hipotensión [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Cetoacidosis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Lesión renal aguda y deterioro de la función renal [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Urosepsis y pielonefritis [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Amputación de extremidad inferior [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Infecciones micóticas genitales [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) [consulte Advertencias y precauciones (5.9)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Combinación de ensayos controlados con placebo para evaluar STEGLATRO de 5 y 15 mg

Los datos de la Tabla 1 se derivan de una agrupación de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas. STEGLATRO se usó como monoterapia en un ensayo y como terapia de adición en dos ensayos [consulte Estudios clínicos (14)]. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes al STEGLATRO con una media de la duración de la exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron STEGLATRO de 5 mg (N = 519), STEGLATRO de 15 mg (N = 510) o placebo (N = 515) una vez al día. La media de edad de la población fue de 57 años y 2 % eran mayores de 75 años. Cincuenta y tres por ciento (53 %) de la población fue de sexo masculino y 73 % eran caucásicos, 15 % eran asiáticos y el 7 % eran de raza negra o afroamericana. Al inicio, la población tenía diabetes durante un promedio de 7.5 años, tenía una media de HbA1c de 8.1 % y el 19.4 % tenían complicaciones microvasculares de la diabetes establecidas. La función renal inicial (media de la eGFR 88.9 ml/min/1.73 m²) fue normal o levemente deteriorada en el 97 % de los pacientes y moderadamente deteriorada en el 3 % de los pacientes.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes asociadas con el uso de STEGLATRO. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio, se produjeron con mayor frecuencia con STEGLATRO que con el placebo y se manifestaron en al menos el 2 % de los pacientes tratados con 5 mg de STEGLATRO o 15 mg de STEGLATRO.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en ≥ 2 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con STEGLATRO* y mayores que placebo en estudios clínicos controlados con placebo

agrupados de monoterapia con STEGLATRO o terapia combinada

	Cantidad (%) de pacientes		
	Placebo N = 515	STEGLATRO 5 mg N = 519	STEGLATRO 15 mg N = 510
Infecciones micóticas genitales en mujeres [†]	3.0 %	9.1 %	12.2 %
Infecciones micóticas genitales en hombres [‡]	0.4 %	3.7 %	4.2 %
Infección del tracto urinario [§]	3.9 %	4.0 %	4.1 %
Dolor de cabeza	2.3 %	3.5 %	2.9 %
Prurito vaginal [¶]	0.4 %	2.8 %	2.4 %
Orinar con más frecuencia [#]	1.0 %	2.7 %	2.4 %
Nasofaringitis	2.3 %	2.5 %	2.0 %
Dolor de espalda	2.3 %	1.7 %	2.5 %
Disminución de peso	1.0 %	1.2 %	2.4 %
Sed [♯]	0.6 %	2.7 %	1.4 %

* Los tres estudios controlados con placebo incluyeron un ensayo de monoterapia y dos ensayos de combinación de adición con metformin o con metformin y sitagliptin.

† Incluye: candidiasis genital, infección genital fúngica, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Los porcentajes se calcularon con la cantidad de pacientes de sexo femenino en cada grupo como denominador: placebo (N = 235), STEGLATRO de 5 mg (N = 252), STEGLATRO de 15 mg (N = 245).

‡ Incluye: balanitis por cándida, balanopostitis, infecciones genitales e infección genital fúngica. Los porcentajes se calcularon con la cantidad de pacientes de sexo masculino en cada grupo como denominador: placebo (N = 280), STEGLATRO de 5 mg (N = 267), STEGLATRO de 15 mg (N = 265).

§ Incluye: cistitis, disuria, infección de las vías urinarias estreptocócica, uretritis e infección de las vías urinarias.

¶ Incluye: prurito vulvovaginal y prurito genital. Los porcentajes se calcularon con la cantidad de pacientes de sexo femenino en cada grupo como denominador: placebo (N = 235), ertugliflozin de 5 mg (N = 252), ertugliflozin de 15 mg (N = 245).

Incluye: polaquiuria, urgencia miccional, poliuria, aumento de la producción de orina y nocturia.

♯ Incluye: sed, boca seca, polidipsia y garganta seca.

Depleción de volumen

STEGLATRO provoca una diuresis osmótica, lo que puede llevar a la contracción del volumen intravascular y las reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con deterioro de la función renal (eGFR menor que 60 ml/min/1.73 m²). En pacientes con deterioro moderado de la función renal, las reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (p. ej., deshidratación, mareos posturales, presíncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) se informaron en 0 %, 4.4 % y 1.9 % de los pacientes tratados con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. STEGLATRO también puede aumentar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de presentar contracción [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)*].

Cetoacidosis

En todo el programa clínico, la cetoacidosis se identificó en 3 de 3,409 (0.1 %) pacientes tratados con ertugliflozin y 0.0 % de los pacientes tratados con comparador [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Deterioro de la función renal

El tratamiento con STEGLATRO se asoció con aumentos en la creatinina sérica y disminuciones de la eGFR (consulte la Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada en el inicio tuvieron mayores cambios promedio. En un estudio en pacientes con deterioro renal moderado, se observó que estos

hallazgos anormales de laboratorio se revirtieron después de la discontinuación del tratamiento [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)*].

Tabla 2: Los cambios desde el inicio en la creatinina sérica y la eGFR en la agrupación de tres estudios controlados con placebo de 26 semanas y un estudio de 26 semanas con deterioro renal moderado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

		Conjunto de estudios controlados con placebo de 26 semanas		
		Placebo N = 515	STEGLATRO 5 mg N = 519	STEGLATRO 15 mg N = 510
Valor inicial promedio	Creatinina (mg/dl)	0.83	0.82	0.82
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	89.5	88.2	89.0
Cambio en la semana 6	Creatinina (mg/dl)	0.00	0.03	0.03
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.3	-2.7	-3.1
Cambio en la semana 26	Creatinina (mg/dl)	-0.01	0.00	0.01
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.7	0.5	-0.6
		Estudio de insuficiencia renal moderada		
		Placebo N = 154	STEGLATRO 5 mg N = 158	STEGLATRO 15 mg N = 155
Inicio	Creatinina (mg/dl)	1.39	1.38	1.37
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	46.0	46.8	46.9
Cambio en la semana 6	Creatinina (mg/dl)	-0.02	0.11	0.12
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.6	-3.2	-4.1
Cambio en la semana 26	Creatinina (mg/dl)	0.02	0.08	0.10
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.0	-2.7	-2.6

Las reacciones adversas renales relacionadas (p. ej., lesión renal aguda, deterioro renal, insuficiencia prerrenal aguda) pueden producirse en pacientes tratados con STEGLATRO, particularmente en pacientes con deterioro renal moderado, donde la incidencia de reacciones adversas renales relacionadas fue 0.6 %, 2.5 % y 1.3 % en los pacientes tratados con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.

Amputación de extremidades inferiores

En siete ensayos clínicos de fase 3 en los cuales STEGLATRO se estudió como monoterapia y en combinación con otros agentes antihiper glucémicos, se produjeron amputaciones no traumáticas de

extremidades inferiores en 1 de 1,450 (0.1 %) en el grupo sin STEGLATRO, 3 de 1,716 (0.2 %) en el grupo de STEGLATRO 5 mg y 8 de 1,693 (0.5 %) en el grupo de STEGLATRO 15 mg.

Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia por estudio se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Incidencia de hipoglucemia grave[†] y en general* en estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Monoterapia (26 semanas)	Placebo (N = 153)	STEGLATRO 5 mg (N = 156)	STEGLATRO 15 mg (N = 152)
En general, [N (%)]	1 (0.7)	4 (2.6)	4 (2.6)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
Terapia combinada adyuvante con metformin (26 semanas)	Placebo (N = 209)	STEGLATRO 5 mg (N = 207)	STEGLATRO 15 mg (N = 205)
En general, [N (%)]	9 (4.3)	15 (7.2)	16 (7.8)
Grave [N (%)]	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Terapia combinada adyuvante con metformin y sitagliptin (26 semanas)	Placebo (N = 153)	STEGLATRO 5 mg (N = 156)	STEGLATRO 15 mg (N = 153)
En general, [N (%)]	5 (3.3)	7 (4.5)	3 (2.0)
Grave [N (%)]	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
En combinación con insulina o un secretagogo de insulina en pacientes con deterioro renal moderado	Placebo (N = 133)	STEGLATRO 5 mg (N = 148)	STEGLATRO 15 mg (N = 143)
En general, [N (%)]	48 (36.1)	53 (35.8)	39 (27.3)
Grave [N (%)]	3 (2.3)	5 (3.4)	3 (2.1)

* Eventos hipoglucémicos en general: plasma o glucosa capilar menor o igual que 70 mg/dl.

† Eventos hipoglucémicos graves: necesitó asistencia, pérdida de la conciencia o tuvo una crisis convulsiva, independientemente de la glucosa en sangre.

Infecciones micóticas genitales

En el grupo de tres ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección genital fúngica, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis) se produjo en 3 %, 9.1 % y 12.2 % de las mujeres tratadas con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente (consulte la Tabla 1). En las mujeres, la discontinuación debido a infecciones micóticas genitales se produjo en 0 % y 0.6 % de las pacientes tratadas con placebo y STEGLATRO, respectivamente.

En el mismo grupo, las infecciones micóticas genitales en hombres (p. ej., balanitis por cándida, balanopostitis, infección genital e infección genital fúngica) se produjeron en 0.4 %, 3.7 % y el 4.2 % de los hombres tratados con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente (consulte la Tabla 1). Las infecciones micóticas genitales en hombres fueron más frecuentes en los hombres no circuncidados. En los hombres, la discontinuación debido a infecciones micóticas genitales se produjo en 0 % y 0.2 % de los pacientes tratados con placebo y STEGLATRO, respectivamente. Se informó fimosis en 8 de 1729 (0.5 %) pacientes de sexo masculino tratados con ertugliflozin, de los cuales cuatro requirieron una circuncisión.

Análisis de laboratorio

Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

En los tres ensayos controlados con placebo, se observaron aumentos en el C-LDL relacionados con la dosis en los pacientes tratados con STEGLATRO. La media de cambios porcentuales desde el inicio hasta la semana 26 en el C-LDL en relación con el placebo fue de 2.6 % y 5.4 % con STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. El rango de C-LDL inicial promedio fue de 96.6 a 97.7 mg/dl en todos los grupos de tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].

Aumentos en la hemoglobina

En los tres ensayos controlados con placebo, los cambios medios (cambios porcentuales) desde el inicio hasta la semana 26 en la hemoglobina fueron -0.21 g/dl (-1.4 %) con placebo, 0.46 g/dl (3.5 %) con STEGLATRO 5 mg y 0.48 g/dl (3.5 %) con STEGLATRO 15 mg. El rango de hemoglobina inicial promedio fue de 13.90 a 14.00 g/dl en todos los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.0 %, 0.2 % y 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente, tuvieron un aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl y por encima del límite superior de lo normal.

Aumentos en el fosfato sérico

En los tres ensayos controlados con placebo, los cambios medios (cambios porcentuales) desde el inicio en el fosfato sérico fueron 0.04 mg/dl (1.9 %) con placebo, 0.21 g/dl (6.8 %) con STEGLATRO 5 mg y 0.26 g/dl (8.5 %) con STEGLATRO 15 mg. El rango de fosfato sérico inicial promedio fue de 3.53 a 3.54 mg/dl en todos los grupos de tratamiento. En un ensayo clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios medios (cambios porcentuales) desde el inicio en la semana 26 en el fosfato sérico fueron -0.01 mg/dl (0.8 %) con placebo, 0.29 mg/dl (9.7 %) con STEGLATRO 5 mg y 0.24 mg/dl (7.8 %) con STEGLATRO 15 mg.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a su aprobación se han identificado reacciones adversas adicionales. Ya que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Se han observado casos de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) con los inhibidores de SGLT2 [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

STEGLATRO puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Por lo tanto, una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con STEGLATRO [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

7.2 Prueba de glucosa en orina con resultado positivo

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 aumenta la excreción urinaria de glucosa y llevará a las pruebas con resultado positivo de glucosa en orina. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

7.3 Interferencia con el análisis 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con análisis 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función de los datos en animales que mostraron efectos adversos renales, STEGLATRO no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos disponibles limitados con STEGLATRO en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar un riesgo asociado con el fármaco de resultados adversos del desarrollo. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada en el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*).

En estudios en animales, se observaron cambios adversos renales en ratas cuando se administró ertugliflozin durante un período de desarrollo renal correspondiente al final del segundo y el tercer trimestre de embarazo en seres humanos. Las dosis de aproximadamente 13 veces la dosis clínica máxima causaron dilataciones tubulares y pélvicas renales y mineralización renal que no fueron completamente

reversibles. No hubo evidencia de daño fetal en las ratas ni los conejos en exposiciones de ertugliflozin a aproximadamente 300 veces más altas que la dosis clínica máxima de 15 mg/día cuando se administró durante la organogénesis (*consulte Datos*).

El riesgo por antecedentes estimado de defectos de nacimiento importantes es de 6 a 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con HbA1c >7 y se ha informado que es de hasta un 20 a un 25 % en mujeres con HbA1c >10. Se desconoce el riesgo por antecedentes estimado de los abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos y abortos importantes en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro, mortinato y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, mortinato y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos en animales

Cuando la ertugliflozin se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el PND 21 a PND 90, ocurrió un aumento de peso de los riñones, dilatación de pelvis renal y de túbulos renales, y mineralización renal en dosis mayores o igual a 5 mg/kg (13 veces las exposiciones humanas, en función del AUC). Estos efectos se produjeron con la exposición al fármaco durante los períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y tercer trimestre de desarrollo renal en seres humanos, y no se revirtieron completamente dentro de un período de recuperación de 1 mes.

En estudios de desarrollo embriofetal, la ertugliflozin (50, 100 y 250 mg/kg/día) se administró por vía oral a ratas en los días de gestación 6 a 17 y a conejos en los días de gestación 7 a 19. La ertugliflozin no afectó adversamente los resultados del desarrollo en ratas y conejos en exposiciones maternas que fueron aproximadamente 300 veces la exposición humana con la dosis clínica máxima de 15 mg/día, en función del AUC. Una dosis maternalmente tóxica (250 mg/kg/día) en ratas (707 veces la dosis clínica) se asoció con una reducción de la viabilidad fetal y una mayor incidencia de malformaciones viscerales (defecto del tabique ventricular membranoso). En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas, se administró ertugliflozin a las madres desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete). Se observó disminución de crecimiento postnatal (aumento de peso) con dosis maternas de ≥ 100 mg/kg/día (mayor o igual a 331 veces la exposición humana con la dosis clínica máxima de 15 mg/día, en función del AUC).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de STEGLATRO en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Ertugliflozin está presente en la leche de ratas en período de lactancia (*consulte Datos*). Dado que se produce la maduración renal humana *en el útero* y durante los 2 primeros años de vida cuando ocurre la exposición durante el período de lactancia, puede haber riesgo para el desarrollo renal en seres humanos. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un bebé lactante, se debe aconsejar a las mujeres que el uso de STEGLATRO no se recomienda durante la lactancia.

Datos

Datos en animales

La excreción en leche de ertugliflozin radiomarcada en ratas en período de lactancia se evaluó entre 10 y 12 días después del parto. La exposición a la radioactividad derivada de ertugliflozin en la leche y el plasma fue similar, con un cociente de leche/plasma 1.07, con base en el AUC. Ratas jóvenes directamente expuestas al STEGLATRO durante un período de desarrollo correspondiente a la maduración renal

humana se asociaron con un riesgo para el desarrollo del riñón (aumento persistente del peso de los órganos, mineralización renal y dilataciones tubulares y pélvicas renales).

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de STEGLATRO en pacientes pediátricos menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

No se recomienda hacer ajuste de dosis de STEGLATRO en función de la edad. En todo el programa clínico, un total de 876 (25.7 %) pacientes tratados con STEGLATRO tenían 65 años o más y 152 (4.5 %) pacientes tratados con STEGLATRO tenían 75 años o más. Los pacientes de 65 años y mayores tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen en comparación con pacientes más jóvenes; los eventos se informaron en el 1.1 %, 2.2 % y 2.6 % de los pacientes tratados con el comparador, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)*]. Se espera que STEGLATRO tenga una disminución de la eficacia en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

8.6 Insuficiencia renal

La seguridad y la eficacia de STEGLATRO no se han establecido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y deterioro renal moderado [*consulte Estudios clínicos (14.4)*]. En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes con deterioro moderado de la función renal tratados con STEGLATRO no tuvieron una mejora en el control glucémico [*consulte Estudios clínicos (14.4)*] y tuvieron un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, reacciones adversas renales y reacciones adversas de depleción de volumen [*consulte Dosificación y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1)*]. Por lo tanto, STEGLATRO no se recomienda para esta población.

STEGLATRO está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, ESRD o que reciben diálisis. STEGLATRO no se espera que sea eficaz en estas poblaciones de pacientes [*consulte Contraindicaciones (4)*].

Ningún ajuste de dosis o un aumento del control es necesario en los pacientes con deterioro leve de la función renal.

8.7 Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosificación de STEGLATRO para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Ertugliflozin no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda para estos pacientes [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

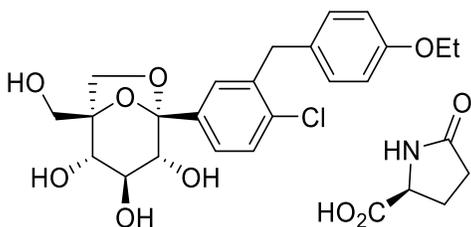
En el caso de una sobredosis con STEGLATRO, comuníquese con el Centro de Toxicología (Poison Control Center). Emplee las medidas de apoyo habituales según lo indique el estado clínico del paciente. La eliminación de ertugliflozin mediante hemodiálisis no se ha estudiado.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos para uso oral STEGLATRO (ertugliflozin) contienen ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2.

El nombre químico de la ertugliflozin es ácido L-piroglutámico (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol, compuesto con (2S)-5-oxopiperidina-2-ácido carboxílico. Su fórmula molecular es C₂₇H₃₂ClNO₁₀ y su peso molecular es 566.00.

La estructura química es:



El ácido L-piroglutámico de ertugliflozin es un polvo blanco a blanquecino que es soluble en alcohol etílico y acetona, levemente soluble en acetato de etilo y acetonitrilo, muy ligeramente soluble en agua.

STEGLATRO se suministra como comprimidos recubiertos, que contienen 6.48 o 19.43 mg de ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, que es equivalente a 5 y 15 mg de ertugliflozina.

Los ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio.

El recubrimiento del comprimido contiene: hipromelosa, monohidrato de lactosa, macrogol, triacetina, dióxido de titanio y óxido férrico rojo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en la circulación. Ertugliflozin es un inhibidor de SGLT2. Mediante la inhibición de SGLT2, ertugliflozin disminuye la reabsorción renal de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal para la glucosa y, por ende, aumenta la excreción urinaria de glucosa.

12.2 Farmacodinámica

Excreción urinaria de glucosa y volumen urinario

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dosis únicas y múltiples de ertugliflozin. El modelado de respuesta a la dosis indica que la ertugliflozin de 5 mg y 15 mg casi resulta en máxima excreción urinaria de glucosa (UGE). El aumento de la UGE se mantuvo después de la administración de dosis múltiples. La UGE con ertugliflozin también provocó aumentos en el volumen urinario.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de STEGLATRO en el intervalo QTc se evaluó en un estudio de fase 1, aleatorizado, de 3 períodos, cruzado, controlado con placebo y control positivo en 42 sujetos sanos. A 6.7 veces las exposiciones terapéuticas con dosis máxima recomendada, STEGLATRO no prolonga el intervalo QTc en ninguna forma clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de ertugliflozin es similar en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La AUC plasmática media y la $C_{máx}$ en equilibrio estacionario fueron 398 ng·h/ml y 81.3 ng/ml, respectivamente, con un tratamiento de 5 mg de ertugliflozin una vez al día y 1,193 ng·h/ml y 268 ng/ml, respectivamente, con tratamiento de 15 mg de ertugliflozin una vez al día. El equilibrio estacionario se alcanzó después de 4 a 6 días de administración de dosis de ertugliflozin una vez al día. Ertugliflozin no exhibió una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta 10-40 % después de la administración de dosis múltiples.

Absorción

Después de la administración oral de una dosis única de 5 mg y 15 mg de ertugliflozin, las concentraciones plasmáticas máximas de ertugliflozin se producen en 1 hora después de la dosis (mediana

de $T_{\text{máx}}$) en ayunas. La $C_{\text{máx}}$ en plasma y el AUC de ertugliflozin aumentan en forma proporcional a la dosis después de dosis únicas de 0.5 mg (0.1 veces la menor dosis recomendada) a 300 mg (20 veces la dosis máxima recomendada) y después de múltiples dosis de 1 mg (0.2 veces la menor dosis recomendada) a 100 mg (6.7 veces la dosis más alta recomendada). La biodisponibilidad oral absoluta de ertugliflozin después de la administración de una dosis de 15 mg es de aproximadamente 100 %.

Efecto de los alimentos

La administración de STEGLATRO con una comida de alto contenido graso y calórico disminuye la $C_{\text{máx}}$ de ertugliflozin en un 29 % y prolonga el $T_{\text{máx}}$ por 1 hora, pero no altera el AUC en comparación con el estado en ayunas. El efecto observado de los alimentos en la farmacocinética de ertugliflozin no se considera clínicamente relevante y ertugliflozin puede administrarse con o sin alimentos. En los ensayos clínicos de fase 3, STEGLATRO se administró sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

La media del volumen de distribución en equilibrio estacionario de ertugliflozin tras una dosis intravenosa es 85.5 l. La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozin es de 93.6 % y es independiente de las concentraciones plasmáticas de ertugliflozin. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada de manera significativa en pacientes con deterioro renal o hepático. La razón de concentración de sangre a plasma de ertugliflozin es 0.66.

Eliminación

Metabolismo

El metabolismo es el principal mecanismo de depuración de ertugliflozin. La vía metabólica principal de ertugliflozin está mediada por UGT1A9 y UGT2B7 la O-glucuronidación a dos glucurónidos, que están farmacológicamente inactivos en concentraciones clínicamente relevantes. El metabolismo mediado por CYP (oxidativo) de ertugliflozin es mínimo (12 %).

Excreción

La media de la depuración plasmática sistémica después de una infusión intravenosa de dosis de 100 μg fue 11.2 l/h. La media de la semivida de eliminación en pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal se estimó en 16.6 horas en función al análisis de farmacocinética poblacional. Después de la administración de una solución oral de ertugliflozin marcada con [^{14}C] a sujetos sanos, aproximadamente 40.9 % y 50.2 % de la radiactividad relacionada con el fármaco se eliminó en las heces y la orina, respectivamente. Solo 1.5 % de la dosis administrada se excretó como ertugliflozin sin cambios en la orina y 33.8 % como ertugliflozin sin cambios en las heces, lo que es probablemente debido a la excreción biliar de metabolitos glucurónidos y la hidrólisis posterior al original.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de farmacología clínica de fase 1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y deterioro leve, moderado, o grave de la función renal (según lo determinado por el eGFR), después de una dosis única de 15 mg de STEGLATRO, la media de aumentos en el AUC de ertugliflozin fue 1.6, 1.7 y 1.6 veces, respectivamente, para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, en comparación con sujetos con función renal normal. Estos aumentos en el AUC de ertugliflozin no se consideran clínicamente significativos. La excreción urinaria de glucosa de 24 horas disminuyó con el aumento de la gravedad de la insuficiencia renal [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)]. La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozin no se vio afectada en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con disfunción hepática

La insuficiencia hepática moderada (con base en la clasificación de Child-Pugh) no dio como resultado un aumento en la exposición de ertugliflozin. El AUC de ertugliflozin disminuyó aproximadamente 13 % y la $C_{\text{máx}}$ disminuyó, aproximadamente, 21 % en comparación con sujetos con función hepática normal. Esta disminución en la exposición a ertugliflozin no se considera clínicamente significativa. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de clase C según la clasificación de Child-Pugh (grave). La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozin fue afectada en pacientes con deterioro hepático moderado [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios con STEGLATRO en pacientes pediátricos.

Efectos de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza

En función de un análisis farmacocinético poblacional, la edad, el peso corporal, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ertugliflozin.

Estudios sobre interacciones farmacológicas

Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas

En estudios *in vitro*, la ertugliflozin y los glucurónidos de ertugliflozin no inhibieron las isoenzimas del CYP450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ni 3A4 y no indujeron CYP 1A2, 2B6 ni 3A4. Ertugliflozin no fue un inhibidor de CYP3A dependiente del tiempo *in vitro*. La ertugliflozin no inhibió UGT1A6, 1A9 ni 2B7 *in vitro* y fue un inhibidor débil ($IC_{50} > 39 \mu M$) de UGT1A1 y 1A4. Los glucurónidos de ertugliflozin no inhibieron UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 ni 2B7 *in vitro*. En general, es poco probable que ertugliflozin afecte la farmacocinética de fármacos que se eliminan por estas enzimas. La ertugliflozin es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de los transportadores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y no es un sustrato de transportadores de aniones orgánicos (OAT1 y OAT3), transportadores de cationes orgánicos (OCT1 y OCT2) o los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). La ertugliflozin o los glucurónidos de ertugliflozin no inhiben significativamente los transportadores de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3, o los polipéptidos transportadores OATP1B1 y OATP1B3, en concentraciones clínicamente relevantes. En general, es poco probable que ertugliflozin afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados de manera concomitante que son sustratos de estos transportadores.

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas

No se recomienda ajuste de la dosis de STEGLATRO cuando se administra de forma concomitante con productos medicinales habitualmente recetados. La farmacocinética de ertugliflozin fue similar con y sin coadministración de metformin, glimepiride, sitagliptin y simvastatin en sujetos sanos (consulte la Figura 1). La coadministración de ertugliflozin con múltiples dosis de 600 mg de rifampicina (un inductor de enzimas de CYP y UGT) una vez al día resultó en reducciones medias de aproximadamente 39 % y 15 % del AUC y la C_{max} de ertugliflozin, respectivamente, en relación con la ertugliflozin administrada sola. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes. La ertugliflozin no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformin, glimepiride, sitagliptin y simvastatin cuando se administra en forma concomitante en sujetos sanos (consulte la Figura 2). El modelo de PK con base fisiológica (PBPK) sugiere que la coadministración de ácido mefenámico (un inhibidor de la UGT) puede aumentar el AUC y la C_{max} de ertugliflozin 1.51 y 1.19 veces, respectivamente. Estos cambios previstos en la exposición no se consideran clínicamente relevantes.

Figura 1: Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de ertugliflozin

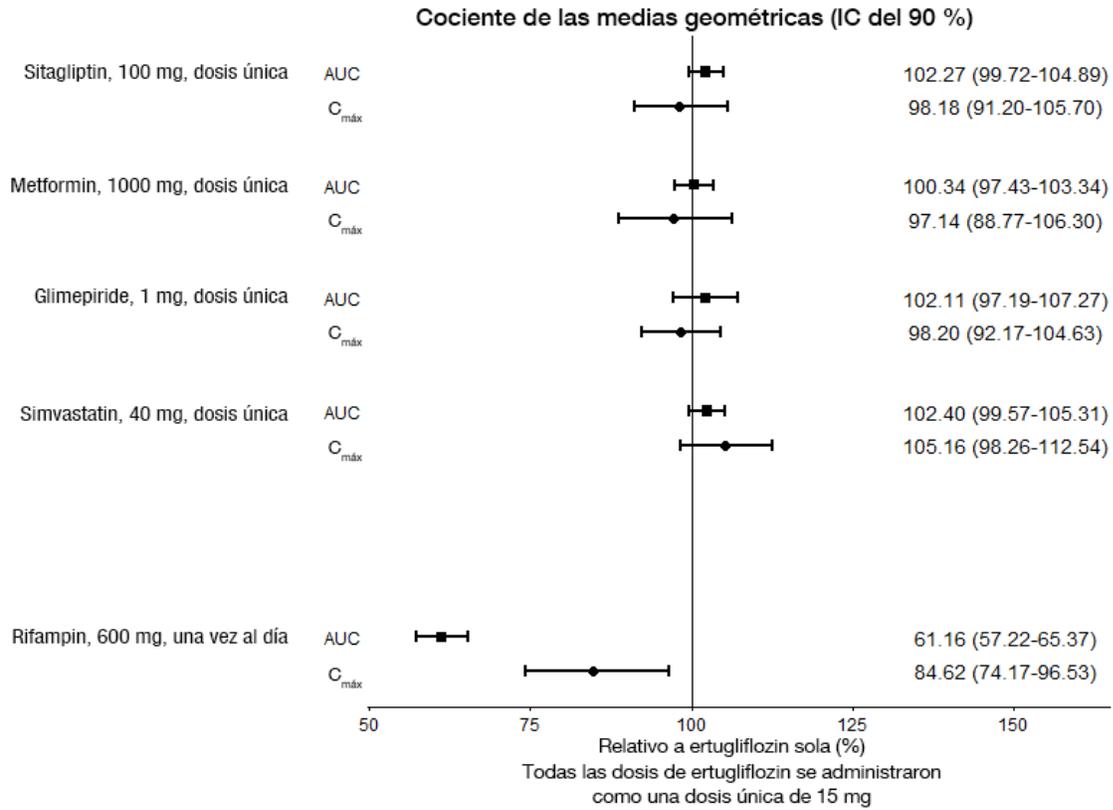
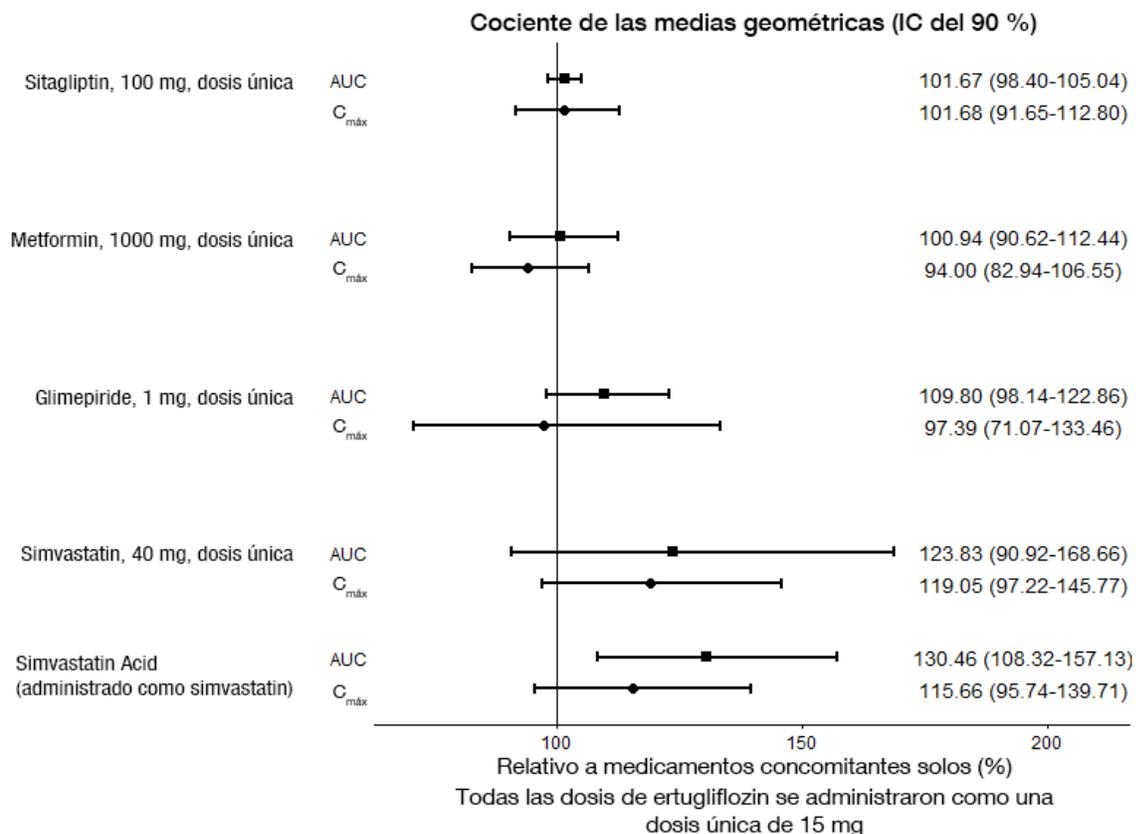


Figura 2: Efectos de ertugliflozin en la farmacocinética de otros fármacos



13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La carcinogénesis se evaluó en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio en ratones, se administró ertugliflozin por vía oral en dosis de 5, 15 y 40 mg/kg/día durante un máximo de 97 semanas en machos y de 102 semanas en hembras. No hubo hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozin en dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD] de 15 mg/día en función del AUC). En el estudio en ratas, se administró ertugliflozin por vía oral en dosis de 1.5, 5 y 15 mg/kg/día durante un máximo de 92 semanas en hembras y 104 semanas en machos. Los hallazgos neoplásicos relacionados con la ertugliflozin incluyeron una mayor incidencia de feocromocitomas medulares suprarrenales (CCP) en ratas macho con dosis de 15 mg/kg/día. Aunque el mecanismo molecular sigue siendo desconocido, este hallazgo puede estar relacionado con la malabsorción de carbohidratos que provocaron alteraciones de la homeostasis del calcio, que ha sido asociado con el desarrollo del PCC en ratas y tiene una relevancia poco clara para el riesgo en seres humanos. El nivel sin efectos observados (NOEL) de neoplasia fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la exposición humana a la MRHD de 15 mg/día, en función del AUC).

Mutagénesis

Ertugliflozin no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en los ensayos de mutación microbiana inversa, ensayos citogenéticos *in vitro* (linfocitos humanos) y ensayos *in vivo* de micronúcleos en ratas.

Deterioro de la fertilidad

En los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, a las ratas macho y hembra se les administró ertugliflozin a 5, 25 y 250 mg/kg/día. No se observó ningún efecto adverso en la fertilidad con la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 480 a 570 veces mayor que la exposición humana en machos y hembras, respectivamente, según la MRHD de 15 mg/día basada en las comparaciones del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de estudios clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La eficacia y la seguridad de STEGLATRO se han estudiado en 7 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo, que involucran 4,863 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios incluyeron grupos de pacientes de raza blanca, hispana, negra, asiática y otros grupos étnicos y raciales y con una edad promedio de aproximadamente 57.8 años.

STEGLATRO ha sido estudiado como monoterapia y en combinación con metformin y/o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). STEGLATRO también se ha estudiado en combinación con medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina y una sulfonilurea, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con deterioro moderado de la función renal.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con STEGLATRO redujo la hemoglobina A1c (HbA1c) en comparación con el placebo.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con STEGLATRO, la reducción en la HbA1c fue, en general, similar en todos los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, región geográfica; valor inicial del índice de masa corporal (IMC); y duración de la diabetes mellitus tipo 2. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada, el tratamiento con STEGLATRO no dio como resultado una reducción en la HbA1c en comparación con el placebo.

14.2 Estudio clínico del uso de STEGLATRO como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Un total de 461 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un control inadecuado (nivel de HbA1c de entre 7 % y 10.5 %) de la dieta y ejercicio, participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas, controlado con placebo (NCT01958671) para evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con STEGLATRO. Estos pacientes, ya sea sin tratamiento previo o que no recibían ningún tratamiento antihiper glucémico de base ≥ 8 semanas, ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg, administrado una vez al día.

En la semana 26, el tratamiento con STEGLATRO de 5 mg o 15 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con el placebo. STEGLATRO también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzan un nivel de HbA1c < 7 % en comparación con el placebo (consulte Tabla 4 y Figura 3).

Tabla 4: Resultados de la semana 26 a partir de un estudio de monoterapia controlado con

placebo de STEGLATRO en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 153	N = 155	N = 151
Valor inicial (promedio)	8.1	8.2	8.4
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-0.2	-0.7	-0.8
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %	26 (16.9)	47 (30.1)	59 (38.8)
FPG (mg/dl)	N = 150	N = 151	N = 149
Valor inicial (promedio)	180.2	180.9	179.1
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-11.6	-31.0	-36.4
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-19.4 [‡] (-27.6, -11.2)	-24.8 [‡] (-33.2, -16.4)

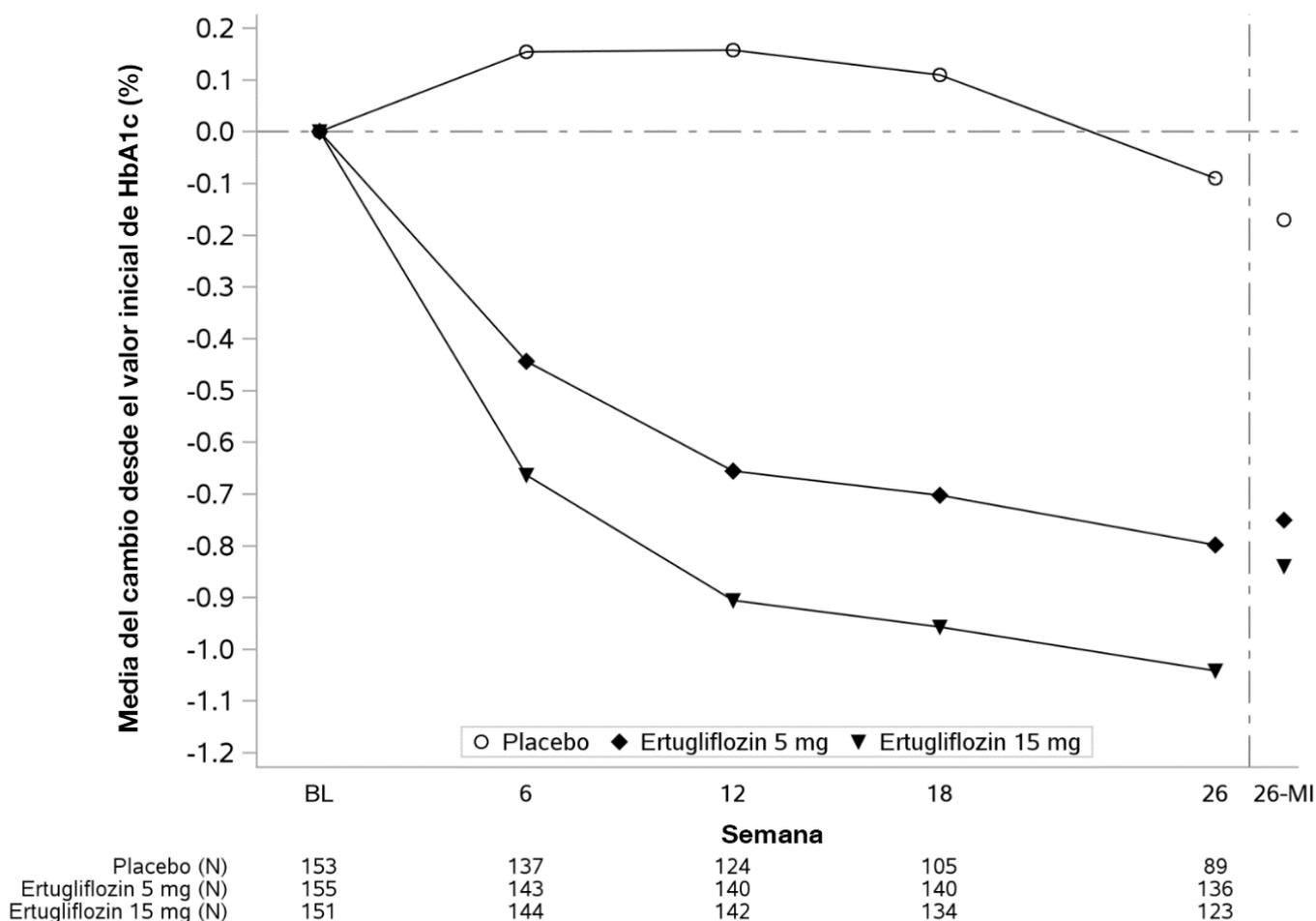
* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la semana 26, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en el 23 %, 11 % y 16 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate se inició en el 25 %, 2 % y 3 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Las mediciones de la semana 26 faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple con una media igual a los valores iniciales del paciente. Los resultados incluyen mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Para aquellos pacientes que no recibieron el medicamento de rescate y se les midieron los valores a las 26 semanas, los cambios promedio con respecto al valor inicial en la HbA1c fueron de -0.1 %, -0.8 % y -1.0 % para placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.

[†] Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiper glucémica previa y eGFR basal.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo.

La media del peso corporal inicial fue 94.2 kg, 94.0 kg y 90.6 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio a la semana 26 fue -1.0 kg, -3.0 kg y -3.1 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue de -2.0 kg (-2.8 y -1.2) y para STEGLATRO 15 mg fue -2.1 kg (-2.9 y -1.3).

Figura 3: Cambio con el paso del tiempo de HbA1c (%) en un estudio de 26 semanas de monoterapia controlado con placebo de STEGLATRO en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*



* Los datos a la izquierda de la línea vertical son medias observadas (no basadas en el modelo) que excluyen los valores posteriores al rescate glucémico. Los datos a la derecha de la línea vertical representan el diagnóstico final de los datos de la semana 26, incluidos todos los valores independientemente del uso del medicamento de rescate glucémico y el uso del fármaco del estudio, con los valores de la semana 26 faltantes imputados utilizando la imputación múltiple (26-MI) con una media igual a los valores iniciales del paciente (consulte la Tabla 4).

14.3 Estudios clínicos del uso de STEGLATRO como terapia combinada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Terapia combinada de adición con metformin

Un total de 621 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un control inadecuado (nivel de HbA1c de entre 7 % y 10.5 %) y reciben monoterapia de metformin ($\geq 1,500$ mg/día por ≥ 8 semanas), participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas, controlado con placebo (NCT02033889) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO en combinación con metformin. Los pacientes ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia con metformin de base.

En la semana 26, el tratamiento con STEGLATRO de 5 mg o 15 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con el placebo. STEGLATRO también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzan un nivel de HbA1c < 7 % en comparación con el placebo (consulte la Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de la semana 26 a partir de un estudio controlado con placebo de STEGLATRO en combinación con metformin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 201
Valor inicial (promedio)	8.2	8.1	8.1
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-0.2	-0.7	-0.9
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-0.5 [‡] (-0.7, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %	38 (18.4)	74 (36.3)	87 (43.3)
FPG (mg/dl)	N = 202	N = 199	N = 201
Valor inicial (promedio)	169.1	168.1	167.9
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-8.7	-30.3	-40.9
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-21.6 [‡] (-27.8, -15.5)	-32.3 [‡] (-38.5, -26.0)

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la semana 26, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en 12 %, 6 % y 9 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate se inició en el 18 %, 3 % y 1 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Las mediciones de la semana 26 faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple con una media igual a los valores iniciales del paciente. Los resultados incluyen mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Para aquellos pacientes que no recibieron el medicamento de rescate y se les midieron los valores a las 26 semanas, los cambios promedio con respecto al valor inicial en la HbA1c fueron de -0.2 %, -0.7 % y -1.0 % para placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.

[†] Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiper glucémica previa, estado menopáusico y eGFR basal.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo.

La media del peso corporal inicial fue 84.5 kg, 84.9 kg y 85.3 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio a la semana 26 fue -1.4 kg, -3.2 kg y -3.0 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue de -1.8 kg (-2.4 y -1.2) y para STEGLATRO 15 mg fue -1.7 kg (-2.2 y -1.1).

La presión arterial sistólica media al inicio fue de 129.3 mmHg, 130.5 mmHg y 130.2 mmHg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio a la semana 26 fue -1.8 mmHg, -5.1 mmHg y -5.7 mmHg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue de -3.3 mmHg (-5.6 y -1.1) y para STEGLATRO 15 mg fue -3.8 mmHg (-6.1 y -1.5).

Estudio controlado activo en comparación con glimepiride como terapia combinada de adición con metformin

Un total de 1,326 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un control inadecuado (nivel de HbA1c entre 7 % y 9 %) y reciben monoterapia de metformin, participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 52 semanas, controlado con comparador activo (NCT01999218) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO en combinación con metformin. Estos pacientes que estaban recibiendo monoterapia con metformin ($\geq 1,500$ mg/día por ≥ 8 semanas), ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir glimepiride, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia con metformin de base. Glimepiride se inició en dosis de 1 mg/día y se ajustó ascendentemente hasta una dosis máxima de 6 u 8 mg/día (dependiendo de la dosis máxima aprobada en cada país) o una dosis máxima tolerada o una disminuida para evitar o manejar la hipoglucemia. La media de la dosis diaria de glimepiride fue 3.0 mg.

STEGLATRO 15 mg fue no inferior a la glimepiride después de 52 semanas de tratamiento. (Consulte la Tabla 6)

Tabla 6: Resultados en la semana 52 de un estudio controlado con tratamiento activo, para comparar STEGLATRO con glimepiride como terapia complementaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada en forma inadecuada con metformin*

	Glimepiride	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 437	N = 447	N = 440
Valor inicial (promedio)	7.8	7.8	7.8
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-0.6	-0.5	-0.5
Diferencia con respecto a la glimepiride (LS promedio [†] , IC del 95 %)		0.2 [‡] (0.0, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0, 0.2)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %	208 (47.7)	177 (39.5)	186 (42.2)

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la semana 52, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en 15 %, 20 % y 16 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate se inició en el 3 %, 6 % y 4 % de los pacientes aleatorizados para recibir glimepiride, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Las mediciones de la semana 52 faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple con una media igual a los valores iniciales del paciente. Los resultados incluyen mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Para aquellos pacientes que no recibieron el medicamento de rescate y se les midieron los valores a las 52 semanas, los cambios medios con respecto al inicio en la HbA1c fueron de -0.8 %, -0.6 % y -0.7 % para la glimepiride, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.

[†] Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiper glucémica previa y eGFR basal.

[‡] Se declarará la no inferioridad si el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 % (IC) para la media de la diferencia es inferior al 0.3 %.

La media del peso corporal inicial fue 86.8 kg, 87.9 kg y 85.6 kg en los grupos de glimepiride, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio a la semana 52 fue 0.6 kg, -2.6 kg y -3.0 kg en los grupos de glimepiride, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto a la glimepiride (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue de -3.2 kg (-3.7 y -2.7) y para STEGLATRO 15 mg fue -3.6 kg (-4.1 y -3.1).

En combinación con sitagliptin frente al STEGLATRO solo y sitagliptin sola, como fármaco de adición a metformin

Un total de 1,233 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un control glucémico inadecuado (nivel de HbA1c de entre 7.5 % y 11 %) y reciben monoterapia de metformin ($\geq 1,500$ mg/día por ≥ 8 semanas) participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, de 26 semanas, controlado con tratamiento activo (NCT02099110) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO 5 mg o 15 mg, en combinación con sitagliptin 100 mg comparada con los componentes individuales. Los pacientes se aleatorizaron a uno de los cinco grupos de tratamiento: STEGLATRO 5 mg, STEGLATRO 15 mg, sitagliptin 100 mg, STEGLATRO 5 mg + sitagliptin 100 mg, o STEGLATRO 15 mg + sitagliptin 100 mg.

En la semana 26, STEGLATRO 5 mg o 15 mg + sitagliptin 100 mg proporcionaron mayores reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con STEGLATRO (5 mg o 15 mg) solo o sitagliptin 100 mg sola. El cambio medio desde el inicio en la HbA1c fue -1.4 % para STEGLATRO 5 mg o 15 mg + sitagliptin 100 mg frente a -1.0 %, para STEGLATRO 5 mg, STEGLATRO 15 mg o sitagliptin 100 mg, respectivamente. Más pacientes que reciben STEGLATRO 5 mg o 15 mg + sitagliptin 100 mg alcanzaron un valor de HbA1c <7 % (53.3 % y 50.9 %, para STEGLATRO 5 mg o 15 mg, respectivamente, + sitagliptin 100 mg) en comparación con los componentes individuales (29.3 %, 33.7 % y 38.5 % para STEGLATRO 5 mg, STEGLATRO 15 mg o sitagliptin 100 mg, respectivamente).

Terapia combinada de adición con metformin y sitagliptin

Un total de 463 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un control inadecuado (nivel de HbA1c de entre 7 % y 10.5 %) y reciben metformin ($\geq 1,500$ mg/día por ≥ 8 semanas) y sitagliptin 100 mg una vez al día participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas, controlado con placebo (NCT02036515) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO. Los pacientes ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg.

En la semana 26, el tratamiento con STEGLATRO de 5 mg o 15 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c. STEGLATRO también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de HbA1c <7 % en comparación con el placebo (consulte la Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de la semana 26 a partir de un estudio de adición de STEGLATRO en combinación con metformin y sitagliptin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 152	N = 155	N = 152
Valor inicial (promedio)	8.0	8.1	8.0
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-0.2	-0.7	-0.8
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-0.5 [‡] (-0.7, -0.3)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %	31 (20.2)	54 (34.6)	64 (42.3)
FPG (mg/dl)	N = 152	N = 156	N = 152
Valor inicial (promedio)	169.6	167.7	171.7
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-6.5	-25.7	-32.1
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-19.2 [‡] (-26.8, -11.6)	-25.6 [‡] (-33.2, -18.0)

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la semana 26, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en 10 %, 11 % y 7 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate se inició en el 16 %, 1 % y 2 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Las mediciones de la semana 26 faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple con una media igual a los valores iniciales del paciente. Los resultados incluyen mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Para aquellos pacientes que no recibieron el medicamento de rescate y se les midieron los valores a las 26 semanas, los cambios promedio con respecto al valor inicial en la HbA1c fueron de -0.2 %, -0.8 % y -0.9 % para placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.

[†] Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiper glucémica previa y eGFR basal.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo.

La media del peso corporal inicial fue 86.5 kg, 87.6 kg y 86.6 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio a la semana 26 fue -1.0 kg, -3.0 kg y -2.8 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue de -1.9 kg (-2.6 y -1.3) y para STEGLATRO 15 mg fue -1.8 kg (-2.4 y -1.2).

La presión arterial sistólica media al inicio fue de 130.2 mmHg, 132.1 mmHg y 131.6 mmHg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio a la semana 26 fue -0.2 mmHg, -3.8 mmHg y -4.5 mmHg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue de -3.7 mmHg (-6.1 y -1.2) y para STEGLATRO 15 mg fue -4.3 mmHg (-6.7 y -1.9).

Terapia combinada inicial con sitagliptin

Un total de 291 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un control inadecuado (nivel de HbA1c de entre 8 % y 10.5 %) de la dieta y ejercicio, participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de 26 semanas (NCT02226003) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO en combinación con sitagliptin. Estos pacientes, que no recibían ningún tratamiento antihiper glucémico de base \geq 8 semanas, ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg, en combinación con sitagliptin (100 mg) administrada una vez al día.

En la semana 26, el tratamiento con STEGLATRO 5 mg y 15 mg en combinación con sitagliptin en dosis de 100 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con el placebo. STEGLATRO 5 mg y 15 mg en combinación con sitagliptin en dosis de

100 mg al día también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de HbA1c <7 % y mayores reducciones en la FPG en comparación con el placebo.

14.4 Estudio clínico de STEGLATRO en pacientes con insuficiencia renal moderada y diabetes mellitus tipo 2

La eficacia de STEGLATRO se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (NCT01986855) de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (468 pacientes con eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1.73 m²). En este estudio, 202 pacientes expuestos a STEGLATRO (5 mg o 15 mg) tuvieron una eGFR de entre 45 y 60 ml/min/1.73 m² y 111 pacientes expuestos a STEGLATRO (5 mg o 15 mg) tuvieron una eGFR entre 30 y 45 ml/min/1.73 m². La media de la duración de la diabetes para la población del estudio fue de aproximadamente 14 años y la mayoría de los pacientes estaban recibiendo insulina de base (55.9 %) y/o sulfonilurea (40.3 %) de la terapia. Aproximadamente el 50 % tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca.

STEGLATRO no mostró eficacia en este estudio. Las reducciones de la HbA1c desde el inicio hasta la semana 26 no fueron significativamente diferentes entre los grupos de placebo y STEGLATRO 5 mg o 15 mg [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

STEGLATRO (ertugliflozin) comprimidos están disponibles en las concentraciones que se enumeran a continuación:

Comprimidos de 5 mg, de color rosa, de forma triangular, biconvexos, grabados con “701” en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5363-03 en frascos de 30 dosis individuales.

NDC 0006-5363-06 en frascos de 90 dosis individuales.

NDC 0006-5363-07 en frascos de 500 unidades a granel.

Comprimidos de 15 mg, de color rojo, de forma triangular, biconvexos, grabados con “702” en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5364-03 en frascos de 30 dosis individuales.

NDC 0006-5364-06 en frascos de 90 dosis individuales.

NDC 0006-5364-07 en frascos de 500 unidades a granel.

Almacenamiento de frascos

Almacene a una temperatura de entre 20-25 °C (entre 68-77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 y 30 °C (entre 59 y 86 °F) [*consulte la definición de temperatura ambiente controlada (USP)*]. Proteja de la humedad. Almacene en un lugar seco.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Instrucciones

Se debe indicar a los pacientes que lean la Guía de medicamentos antes de comenzar a recibir STEGLATRO (ertugliflozin) y para que vuelvan a leerla cada vez que renueven la receta.

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles riesgos y beneficios de STEGLATRO y sobre las vías alternativas de tratamiento. También se debe informar a los pacientes sobre la importancia de seguir las instrucciones de alimentación, realizar actividad física regular, monitorear la glucosa en sangre y realizarse pruebas de HbA1c de forma periódica, reconocer y controlar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y someterse a evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Durante períodos de estrés, como fiebre, traumatismos, infecciones o cirugías, los medicamentos necesarios pueden cambiar y se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico lo antes posible.

Se instruirá a los pacientes a tomar STEGLATRO solo según lo recetado. Si se omite una dosis, aconseje a los pacientes que la tomen tan pronto como sea posible, a menos que casi sea hora de la próxima dosis, en cuyo caso de los pacientes debe saltarse la dosis omitida y tomar el medicamento a la próxima hora programada regularmente. Aconseje a los pacientes que no tomen dos dosis de STEGLATRO en el mismo momento.

Hipoglucemia con uso concomitante de insulina o secretagogos de insulina

Informe a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia puede aumentar con STEGLATRO cuando se agrega a la insulina o un secretagogo de insulina y que una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina puede ser necesaria a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Hipotensión

Informe a los pacientes que puede producirse hipotensión sintomática con STEGLATRO y aconsejarles que se comuniquen con su médico si experimentan dichos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Informe a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y que beban una cantidad adecuada de líquidos.

Cetoacidosis

Informe a los pacientes que la cetoacidosis es una afección grave potencialmente mortal y que los casos de cetoacidosis han sido informados durante el uso de STEGLATRO, algunas veces asociados con la enfermedad o cirugía, entre otros factores de riesgo. Se debe educar a los pacientes para controlar las cetonas (cuando sea posible) si ocurren síntomas indicativos de cetoacidosis, incluso si la glucosa en sangre no está elevada. Si los síntomas de cetoacidosis (que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio y dificultad para respirar) tienen lugar, indique a los pacientes que interrumpan STEGLATRO y busquen asesoría médica de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Lesión renal aguda

Informe a los pacientes que la lesión renal aguda se ha informado durante el uso de STEGLATRO. Asesore a los pacientes que soliciten asistencia médica de inmediato si tiene una ingesta oral reducida (debido a una enfermedad aguda o ayuno) o aumento de pérdidas de líquido (debido a vómitos, diarrea, o exposición al calor excesiva), ya que puede ser adecuado interrumpir temporalmente el uso de STEGLATRO en esos casos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Monitoreo de la función renal

Informe a los pacientes sobre la importancia de las pruebas regulares de la función renal cuando reciben tratamiento con STEGLATRO [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Infecciones graves de las vías urinarias

Informe a los pacientes sobre las posibles infecciones de las vías urinarias, que pueden ser graves. Bríndeles información sobre los síntomas de infecciones de las vías urinarias. Asesórelos para que busquen orientación médica si se presentan estos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Amputación

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de amputaciones. Asesore a los pacientes sobre la importancia de recibir atención de rutina preventiva de los pies. Indique a los pacientes que controlen la aparición de dolor o dolor a la palpación, llagas o úlceras, o infecciones que involucren la pierna o el pie y que busquen asesoramiento médico de inmediato si desarrollan dichos signos o síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Informe a los pacientes que las infecciones necrosantes del perineo (gangrena de Fournier) han ocurrido con los inhibidores de SGLT2. Asesore a los pacientes para que busquen atención médica de inmediato si desarrollan dolor o sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o el área de los genitales hacia el recto, junto con una fiebre por encima de 100.4 °F o malestar general [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., vulvovaginitis)

Informe a los pacientes de sexo femenino que las infecciones vaginales por levaduras pueden producirse y proporcíóneles información sobre los signos y síntomas de la infección vaginal por levaduras.

Asesórelos sobre las opciones de tratamiento y cuando buscar orientación médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

Infecciones micóticas genitales en hombres (p. ej., balanitis o balanopostitis)

Informe a los pacientes de sexo masculino sobre las infecciones del pene por levaduras (p. ej., balanitis o balanopostitis candidiásica) que pueden ocurrir, especialmente en el caso de los hombres no circuncidados. Bríndeles información sobre los signos y síntomas de la balanitis y balanopostitis (erupción o enrojecimiento del glande o del prepucio). Asesórelos sobre las opciones de tratamiento y cuando buscar orientación médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

Toxicidad fetal

Asesore a las pacientes embarazadas de los posibles riesgos para un feto con el tratamiento con STEGLATRO. Se instruirá a las pacientes a informar de inmediato a su proveedor de atención médica si está embarazada o planea quedar embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

Asesore a los pacientes que el uso de STEGLATRO no se recomienda durante la lactancia [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Análisis de laboratorio

Debido a su mecanismo de acción, informe a los pacientes que la prueba de glucosa en orina dará resultado positivo mientras toma STEGLATRO.

Fabricado para: Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, EE. UU.

Para obtener información de patentes: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2017-2020 Merck Sharp & Dohme Corp., filial de **Merck & Co., Inc.**
Todos los derechos reservados.

uspi-mk8835-t-2001r003
US-STE-00952