

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

SEGLUROMET™ (ertugliflozin and metformin hydrochloride)

Comprimidos, para uso oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2017

### ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia entero.

- Los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociados con la metformina han resultado en la muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. Los síntomas incluyen malestar, mialgia, dificultad respiratoria, aumento de somnolencia y dolor abdominal. Las anomalías de laboratorio incluyeron aumento de los niveles de lactato en sangre, acidosis por hiato aniónico, aumento en la proporción de lactato/piruvato y niveles plasmáticos de metformina en plasma, en general, >5 mcg/ml. (5.1)
- Los factores de riesgo incluyen deterioro de la función renal, uso concomitante de ciertos fármacos, edad  $\geq 65$  años, estudios radiológicos con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados de hipoxia, consumo de alcohol excesivo y deterioro de la función hepática. Los pasos para reducir el riesgo de acidosis láctica y manejar la acidosis láctica asociada a la metformina en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la Información de prescripción completa. (5.1)
- Si se sospecha acidosis láctica, se debe suspender SEGLUROMET y se debe iniciar medidas de apoyo general en un entorno hospitalario. Se recomienda hemodiálisis. (5.1)

### CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES

Advertencias y precauciones

Fascitis necrosante del perineo (5.8)

10/2018

### INDICACIONES Y USO

SEGLUROMET es una combinación de ertugliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y metformina, una biguanida, indicado como adjunto a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no tienen un control adecuado con un régimen que contenga ertugliflozina o metformina, o en pacientes que ya están tratados con ertugliflozina y metformina. (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

- Personalice la dosis inicial según el régimen actual del paciente. (2.1)
- La máxima dosis recomendada es de 7.5 mg de ertugliflozin/1,000 mg de metformina dos veces al día. (2.1)
- Tomar dos veces al día con las comidas, con aumento gradual de la dosis. (2.1)
- Evalúe la función renal antes de iniciar SEGLUROMET (2.2):
  - No use en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) a continuación 30 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.
  - El inicio no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 a menos de 60 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.
  - El uso continuado no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- Es posible que SEGLUROMET deba interrumpirse al momento, o antes, de los procedimientos de diagnóstico por imágenes de contraste yodados. (2.3)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- Ertugliflozina 2.5 mg y clorhidrato de metformina 500 mg (3)
- Ertugliflozina 2.5 mg y clorhidrato de metformina 1,000 mg (3)
- Ertugliflozina 7.5 mg y clorhidrato de metformina 500 mg (3)
- Ertugliflozina 7.5 mg y clorhidrato de metformina 1,000 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal o diálisis. (4, 5.1, 5.4)
- Acidosis metabólica, que incluye cetoacidosis diabética. (4, 5.1)
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a ertugliflozina o metformina. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Acidosis láctica:** Consulte recuadro de advertencia. (5.1)
- **Hipotensión:** Puede ocurrir particularmente en pacientes con deterioro de la función renal, las personas de edad avanzada o a pacientes que reciben diuréticos. Antes del inicio, evalúe y corrija el estado del volumen. Monitoree para detectar signos y síntomas durante la terapia. (5.2)
- **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 cetoacidosis. Es posible que los pacientes necesiten monitoreo y la discontinuación del tratamiento en situaciones clínicas conocidas por causar predisposición a la cetoacidosis. (5.3)
- **Lesión renal aguda y deterioro de la función renal:** Se debe considerar la discontinuación temporal en el contexto de la ingesta oral reducida o pérdidas de líquido. Si se produce una lesión renal aguda, interrumpa de inmediato y trate. Se debe monitorear la función renal. (5.4)
- **Urosepsis y pielonefritis:** Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y tratarlos rápidamente, si se indica. (5.5)
- **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. (5.6)
- **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. (5.7)
- **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. (5.8)
- **Infecciones micóticas genitales:** Se deben monitorear y tratar si se indica. (5.9)
- **Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>:** La metformina puede reducir los niveles de vitamina B<sub>12</sub>. Mida los parámetros hematológicos una vez al año. (5.10)
- **Aumento de C-LDL:** Se debe monitorear y tratar de forma adecuada. (5.11)

### REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con ertugliflozina (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron infecciones micóticas genitales en mujeres. (6.1)
- La mayoría de las reacciones adversas frecuentes asociadas con metformina (incidencia  $\geq 5\%$ ) son: diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias, molestia abdominal, indigestión, astenia y dolor de cabeza. (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 FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente. (7.2)
- Los fármacos que reducen la depuración de metformina (por ejemplo, ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) pueden aumentar la acumulación de metformina. Considere los beneficios y los riesgos del uso concomitante. (7.2)
- El alcohol puede potenciar el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra el consumo de alcohol excesivo. (7.2)

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

- **Embarazo:** Asesore 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)
- **Hombres y mujeres con capacidad reproductiva:** Se debe avisar a las mujeres premenopáusicas sobre la posibilidad de un embarazo no planeado. (8.3)
- **Pacientes geriátricos:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular reducido. (5.2, 8.5)
- **Insuficiencia renal:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular y función renal reducidos. (5.1, 5.4, 8.6)

- **Insuficiencia hepática:** Evite el uso en pacientes con insuficiencia hepática. (8.7)

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

**Revisado: 10/2018**

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\* ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación recomendada
- 2.2 Pacientes con insuficiencia renal
- 2.3 Discontinuación para Procedimientos de diagnóstico por imágenes con contraste yodados

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Acidosis láctica
- 5.2 Hipotensión
- 5.3 Cetoacidosis
- 5.4 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal
- 5.5 Urosepsis y pielonefritis
- 5.6 Amputación de extremidad inferior
- 5.7 Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
- 5.8 Fascitis necrosante del perineo
- 5.9 Infecciones micóticas genitales
- 5.10 Niveles de vitamina B<sub>12</sub>
- 5.11 Se observaron aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)
- 5.12 Resultados macrovasculares

### 6 REACCIONES ADVERSAS

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

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Interacciones medicamentosas con ertugliflozina
- 7.2 Interacciones medicamentosas con clorhidrato de metformina

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

- 8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva
- 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 Carcinogenicidad, 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 Ertugliflozina como terapia combinada de adición con metformina
- 14.3 En combinación con sitagliptina frente a ertugliflozina sola y sitagliptina sola, como fármaco de adición a metformina
- 14.4 Ertugliflozina como terapia combinada de adición con metformina y sitagliptina
- 14.5 Estudio controlado activo de ertugliflozina en comparación con glimepirida como terapia combinada de adición con metformina

### 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

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

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociados con la metformina han resultado en la muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La aparición de acidosis láctica asociada con metformina es frecuentemente sutil, acompañada únicamente por síntomas no específicos como malestar, mialgia, dificultad respiratoria, somnolencia y dolor abdominal. La acidosis láctica asociada con metformina se caracteriza por el aumento de los niveles de lactato en sangre (>5 mmol/litro), acidosis por hiato aniónico (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), un aumento de la proporción de lactato/piruvato y niveles de metformina en plasma, en general, >5 mcg/ml [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Los factores de riesgo de acidosis láctica asociada con metformina incluyen deterioro de la función renal, uso concomitante de ciertos fármacos (p. ej., los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como el topiramato), tener 65 años de edad o más, que se le realice un estudio radiológico con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados hipóxicos (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda), consumo de alcohol excesivo y deterioro de la función hepática.

Los pasos para reducir el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina y manejarla en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la Información de prescripción completa [*Consulte Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones farmacológicas (7) y Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)*].

Si se sospecha acidosis láctica asociada a metformina, se debe suspender SEGLUROMET y se debe iniciar medidas de apoyo general en un entorno hospitalario. Se recomienda realizar hemodiálisis de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## 1 INDICACIONES Y USO

SEGLUROMET™ se indica como adjunto a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no tienen un control adecuado con un régimen que contenga ertugliflozina o metformina, o en pacientes que ya reciben tratamiento con ertugliflozina y metformina.

### Limitaciones de uso

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

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosificación recomendada

- Individualice la dosis inicial de SEGLUROMET (ertugliflozin and metformin hydrochloride) con base en el régimen actual del paciente, mientras que no supere la dosis diaria máxima recomendada de 15 mg de ertugliflozina y 2,000 mg de clorhidrato de metformina:
  - En los pacientes que recibían metformina, cambiar a SEGLUROMET comprimidos que contienen 2.5 mg de ertugliflozina, con una dosis diaria total similar de metformina.
  - En los pacientes que recibían ertugliflozina, cambiar a SEGLUROMET comprimidos que contienen 500 mg de metformina, con una dosis diaria total similar de ertugliflozina.
  - En los pacientes que recibían ertugliflozina y metformina, cambiar a SEGLUROMET comprimidos que contienen la misma dosis diaria total de ertugliflozina y la misma dosis diaria de metformina.
- Se debe tomar SEGLUROMET dos veces al día con las comidas, con aumento gradual de la dosis para ayudar a quienes inician la administración de metformina a reducir los efectos secundarios gastrointestinales debido a la metformina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

- En los pacientes con depleción de volumen que no han recibido tratamiento previo con ertugliflozina, se debe corregir esta afección antes de iniciar SEGLUROMET [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- La administración puede ajustarse en función de la eficacia y la tolerabilidad.

## 2.2 Pacientes con insuficiencia renal

- Evalúe la función renal antes de iniciar SEGLUROMET y periódicamente de ahí en adelante [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- El uso de SEGLUROMET está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- El inicio de SEGLUROMET no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> a menos de 60 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].
- El uso continuado de SEGLUROMET no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- No es necesario ajustar la dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada.

## 2.3 Discontinuación para Procedimientos de diagnóstico por imágenes con contraste yodado

Discontinúe SEGLUROMET en el momento de, o antes de, un procedimiento de diagnóstico por imágenes de contraste yodado en pacientes con una eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes; reinicie SEGLUROMET si la función renal es estable [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: ertugliflozina de 2.5 mg y clorhidrato de metformina 500 mg, de color rosa, ovalado, grabados con “2.5/500” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- Comprimidos: ertugliflozina de 2.5 mg y clorhidrato de metformina 1000 mg, de color rosa, ovalado, grabados con “2.5/1000” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- Comprimidos: ertugliflozina de 7.5 mg y clorhidrato de metformina 500 mg, de color rojo, ovalado, grabados con “7.5/500” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- Comprimidos: ertugliflozina de 7.5 mg y clorhidrato de metformina 1000 mg, de color rojo, ovalado, grabados con “7.5/1000” en una de las caras y con la otra cara lisa.

## 4 CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) o diálisis [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a SEGLUROMET, ertugliflozina o clorhidrato de metformina.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Acidosis láctica

Luego de la comercialización, ha habido casos de acidosis láctica asociada a la metformina, incluidos casos mortales. Estos casos tuvieron una aparición sutil y estuvieron acompañados de síntomas no específicos tales como malestar general, mialgia, dolor abdominal, dificultad respiratoria, o aumento de somnolencia; sin embargo, se ha presentado hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada con metformina se caracterizó por el aumento de las concentraciones de lactato en sangre (>5 mmol/litro), acidosis por hiato aniónico (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la proporción de lactato/piruvato y niveles de metformina en plasma, en general, >5 mcg/ml. La metformina disminuye la captación hepática de lactato, con lo que aumenta los niveles de lactato en sangre y puede elevar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica asociada a metformina, se debe suspender SEGLUROMET y se debe iniciar medidas de apoyo general de inmediato en un entorno hospitalario. En los pacientes tratados con SEGLUROMET con un diagnóstico importante de acidosis láctica se recomienda realizar hemodiálisis de inmediato para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (el hidrocloruro de metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min en condiciones hemodinámicas buenas). La hemodiálisis a menudo provocó la inversión de los síntomas y la recuperación.

Eduque a los pacientes y sus familias acerca de los síntomas de acidosis láctica y, si estos síntomas ocurren indíqueles que interrumpan SEGLUROMET e informe de estos síntomas a su proveedor de atención médica.

Para cada uno de los factores de riesgo conocidos y posibles para la acidosis láctica asociada con metformina, se proporcionan las siguientes recomendaciones a fin de reducir el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina y manejarla:

**Insuficiencia renal:** Los casos de acidosis láctica asociada a la metformina posterior a la comercialización se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de la acumulación de metformina y acidosis láctica asociada con metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la metformina se excreta esencialmente por los riñones [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

- Antes de iniciar SEGLUROMET, obtenga una eGFR.
- El uso de SEGLUROMET está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.
- El inicio de SEGLUROMET no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> a menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- El uso continuado de SEGLUROMET no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- Debe evaluarse la función renal antes de iniciar SEGLUROMET y periódicamente de ahí en adelante. En los pacientes con mayor riesgo de desarrollar deterioro renal (p. ej., las personas de edad avanzada), la función renal deberá evaluarse con más frecuencia.

**Interacciones farmacológicas:** El uso concomitante de SEGLUROMET con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada con la metformina: aquellos que alteran la función renal, provocan cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base, o aumentan la acumulación de metformina (p. ej., fármacos catiónicos) [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*]. Por lo tanto, se debe considerar un control más frecuente de los pacientes.

**Edad 65 años o más:** El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad paciente porque los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca en los pacientes más jóvenes. Evalúe la función renal con más frecuencia en pacientes de edad avanzada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

**Estudios radiológicos con contraste:** La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina condujo a una reducción aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Interrumpa SEGLUROMET en el momento de un procedimiento de diagnóstico por imágenes de contraste yodado o antes de este en pacientes con una eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes; reinicie SEGLUROMET si la función renal es estable.

**Cirugía y otros procedimientos:** La suspensión de los alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de experimentar depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. SEGLUROMET debe interrumpirse temporalmente mientras se restrinja la ingesta de alimentos y líquidos de los pacientes.

**Estados hipóxicos:** Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a la metformina se produjeron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando está acompañada por hipoperfusión e hipoxemia). Colapso cardiovascular (shock), infarto de miocardio agudo, septicemia y otras afecciones asociadas con la hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurran, se debe discontinuar SEGLUROMET.

**Consumo excesivo de alcohol:** El alcohol refuerza el efecto de metformina en el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras reciben SEGLUROMET.

**Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada a la metformina. Esto puede ser debido a un deterioro de la depuración de lactato lo cual generará mayores niveles de lactato en sangre. Por lo tanto, evite el uso de SEGLUROMET en los pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

## 5.2 Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, causa contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede producirse hipotensión sintomática después de iniciar SEGLUROMET [*consulte Reacciones adversas (6.1)*] especialmente en pacientes con deterioro de la función renal (eGFR menor que 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) [*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 SEGLUROMET, el estado del volumen debe evaluarse y corregirse, si se indica. Monitoree para detectar signos y síntomas de hipotensión después de iniciar la terapia.

## 5.3 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 inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y se ha informado de casos en pacientes tratados con ertugliflozina en ensayos clínicos. En todo el programa clínico, la cetoacidosis se identificó en 3 de 3,409 (0.1 %) pacientes tratados con ertugliflozina y 0 % de los pacientes tratados con comparador. Los casos mortales de cetoacidosis se han informado en pacientes que toman medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2. SEGLUROMET no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [*véase Indicaciones y uso (1)*].

Los pacientes tratados con SEGLUROMET 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 SEGLUROMET puede estar presente incluso si los niveles de glucosa en sangre son inferiores a 250 mg/dl. Si se sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir SEGLUROMET, se debe evaluar al paciente y se debe instituir el tratamiento 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 compatibles 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 debido a enfermedad o 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 SEGLUROMET, se deben tener en cuenta los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a la cetoacidosis, incluida la deficiencia de insulina pancreático por cualquier causa, restricción de calorías, abuso de alcohol. En los pacientes tratados con SEGLUROMET considere el monitoreo para detectar cetoacidosis e interrumpir de manera temporal SEGLUROMET en situaciones clínicas conocidas por causar predisposición a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o a una cirugía).

#### **5.4 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal**

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

Antes de iniciar SEGLUROMET, 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, de la ACE, ARB, AINE). Se debe considerar la interrupción temporal de SEGLUROMET 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 SEGLUROMET y trate.

Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, 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 m<sup>2</sup>) pueden ser más susceptibles a estos cambios. Las anomalías en la función renal pueden ocurrir después de iniciar SEGLUROMET [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Debe evaluarse la función renal antes de iniciar SEGLUROMET y periódicamente de ahí en adelante. El uso de SEGLUROMET no se recomienda cuando la eGFR está persistentemente entre 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [*Consulte Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

#### **5.5 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 reciben medicamentos que contienen inhibidores de SGLT2. También se han informado casos de pielonefritis en pacientes tratados con ertugliflozina en ensayos clínicos. El tratamiento con medicamentos que contengan 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)*].

#### **5.6 Amputación de extremidades inferiores**

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 ertugliflozina 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 ertugliflozina y 8 (0.5 %) pacientes en el grupo de 15 mg de ertugliflozina. Una asociación causal entre ertugliflozina y la amputación de la extremidad inferior no se ha establecido definitivamente.

Antes de iniciar SEGLUROMET, 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 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 SEGLUROMET para detectar signos y síntomas de infección (incluida la osteomielitis), dolor nuevo o sensibilidad, llagas o úlceras que involucren a las extremidades inferiores y suspenda SEGLUROMET si estas complicaciones se presentan.

#### **5.7 Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina**

##### ***Ertugliflozina***

La insulina y los secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) se sabe que causan hipoglucemia. Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, 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 SEGLUROMET.

## **Metformina**

La hipoglucemia no se presenta en pacientes que reciben metformina, un componente de SEGLUROMET, sola bajo las circunstancias habituales de uso, pero podría presentarse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o el etanol. Los ancianos, los pacientes debilitados o con una nutrición deficiente y los que tienen insuficiencia suprarrenal o pituitaria, o presentan una intoxicación con alcohol son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de detectar en los ancianos y en las personas que toman fármacos  $\beta$ bloqueantes adrenérgicos.

### **5.8 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 SEGLUROMET 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 SEGLUROMET, controle de cerca los niveles de glucosa en sangre y proporcione una terapia alternativa adecuada para el control glucémico.

### **5.9 Infecciones micóticas genitales**

Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, 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.

### **5.10 Niveles de vitamina B<sub>12</sub>**

En los ensayos clínicos controlados de metformina, un componente de SEGLUROMET, de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles inferiores a lo normal en los niveles anteriormente normales de vitamina B<sub>12</sub> sérica, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Esta disminución, que posiblemente se deba a la interferencia en la absorción de la B<sub>12</sub> del complejo de factor intrínseco B<sub>12</sub>, no se asocia con frecuencia a casos de anemia y, al parecer, puede revertirse rápidamente al suspender la metformina o el aporte complementario de vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda medir los parámetros hematológicos de los pacientes que toman SEGLUROMET una vez por año, e investigar y manejar adecuadamente cualquier anomalía que se evidencie.

Ciertas personas (aquellas con una ingesta o una absorción inadecuada de vitamina B<sub>12</sub> o calcio) parecen tener una predisposición a presentar niveles de vitamina B<sub>12</sub> inferiores a lo normal. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B<sub>12</sub> sérica en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

### **5.11 Se observaron aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)**

Los aumentos en el colesterol LDL relacionados con la dosis pueden ocurrir con ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se debe monitorear y tratar de forma adecuada.

### **5.12 Resultados macrovasculares**

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



## 6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica [*consulte el Recuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hipotensión [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Cetoacidosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Lesión renal aguda y deterioro de la función renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Urosepsis y pielonefritis [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Amputación de extremidad inferior [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Infecciones micóticas genitales [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Niveles de Vitamina B<sub>12</sub> [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]

### 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.

#### ***Ertugliflozina y clorhidrato de metformina***

La incidencia y el tipo de reacciones adversas en los dos ensayos de 26 semanas controlados con placebo de ertugliflozina de 5 mg y 15 mg añadidos a metformina, que representa la mayoría de los datos de los tres ensayos de 26 semanas controlados con placebo, fueron similares a las reacciones adversas se describen en la Tabla 1.

#### ***Ertugliflozina***

##### *Combinación de ensayos controlados con placebo*

Los datos de la Tabla 1 se derivan de una agrupación de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas. ertugliflozina 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 a ertugliflozina con una media de la duración de la exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron ertugliflozina 5 mg (N=519), ertugliflozina 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 19.4 % tenían complicaciones microvasculares de la diabetes establecidas. Función renal inicial (media de la eGFR 88,9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) fue normal o levemente deteriorada en el 97 % de los pacientes y moderadamente deteriorada en 3 % de los pacientes.

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

**Tabla 1: Reacciones adversas informadas en  $\geq 2$  % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con ertugliflozina\* y mayores que placebo en estudios clínicos controlados con placebo agrupados de monoterapia con ertugliflozina o terapia combinada**

	Cantidad (%) de pacientes		
	Placebo N = 515	Ertugliflozina 5 mg N = 519	Ertugliflozina 15 mg N = 510
Infecciones micóticas genitales en mujeres <sup>†</sup>	3.0 %	9.1 %	12.2 %
Infecciones micóticas genitales en hombres <sup>†</sup>	0.4 %	3.7 %	4.2 %
Infección del tracto urinario <sup>§</sup>	3.9 %	4.0 %	4.1 %
Dolor de cabeza	2.3 %	3.5 %	2.9 %
Prurito vaginal <sup>¶</sup>	0.4 %	2.8 %	2.4 %
Orinar con más frecuencia <sup>#</sup>	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 <sup>‡</sup>	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 metformina o con metformina y sitagliptina.

† 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), ertugliflozina de 5 mg (N=252), ertugliflozina de 15 mg (N=245).

‡ Incluye: balanitis por candida, 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), ertugliflozina de 5 mg (N=267), ertugliflozina de 15 mg (N=265).

§ Incluye: cistitis, disuria, infección de las vías urinarias estreptocócica, uretritis, 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), ertugliflozina de 5 mg (N=252), ertugliflozina 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

Ertugliflozina 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 m<sup>2</sup>). 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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. Ertugliflozina también puede aumentar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de presentar contracción del volumen [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 ertugliflozina y 0.0 % de los pacientes tratados con comparador [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

### Deterioro de la función renal

El tratamiento con ertugliflozina 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 medios. En un estudio en pacientes con deterioro renal moderado, estos 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: 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 de 26 semanas controlados con placebo		
		Placebo N = 515	Ertugliflozina 5 mg N = 519	Ertugliflozina 15 mg N = 510
Valor inicial promedio	Creatinina (mg/dl)	0.83	0.82	0.82
	eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> )	-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 <sup>2</sup> )	0.7	0.5	-0.6
		Estudio de insuficiencia renal moderada		
		Placebo N = 154	Ertugliflozina 5 mg N = 154	Ertugliflozina 15 mg N = 154
Basal	Creatinina (mg/dl)	1.39	1.38	1.37
	eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> )	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 ertugliflozina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada, donde la incidencia de reacciones adversas renales relacionadas fue 0.6 %, 2.5 % y 1.3 % en los pacientes tratados con placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente.

### Amputación de extremidades inferiores

En siete ensayos clínicos de fase 3 en los cuales se estudió ertugliflozina 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 de no ertugliflozina, 3 de 1,716 (0.2 %) en el grupo de ertugliflozina de 5 mg y 8 de 1,693 (0.5%) en el grupo de ertugliflozina 15 mg.

### Hipoglucemia

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

**Tabla 3: Incidencia de<sup>†</sup> Hipoglucemia grave y en general en estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

Terapia combinada de adición con metformina (26 semanas)	Placebo (N=209)	Ertugliflozina 5 mg (N = 207)	Ertugliflozina 15 mg (N = 205)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	9 (4.3) 1 (0.5)	15 (7.2) 1 (0.5)	16 (7.8) 0 (0.0)
Terapia combinada adyuvante con metformina y sitagliptina (26 semanas)	Placebo (N=153)	Ertugliflozina 5 mg (N = 156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 153)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	5 (3.3) 1 (0.7)	7 (4.5) 1 (0.6)	3 (2.0) 0 (0.0)

\* 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, vulvovaginitis) se produjo en 3 %, 9.1 % y 12.2 % de las mujeres tratadas con placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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 los pacientes tratados con placebo y ertugliflozina, respectivamente.

En el mismo grupo, las infecciones micóticas genitales en hombres (p. ej., balanitis por candida, balanopostitis, infección genital, infección genital fúngica) se produjeron en 0.4 %, 3.7 % y 4.2 % de los hombres tratados con placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. Infecciones micóticas genitales en hombres fue más frecuente 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 ertugliflozina, respectivamente. Se informó fimosis en 8 de 1,729 (0.5 %) pacientes de sexo masculino tratados con ertugliflozina, de los cuales cuatro requirieron una circuncisión.

### Metformina

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes (con incidencia de 5% o más) establecidas debido al inicio de la terapia con metformina son: diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias, molestia abdominal, indigestión, astenia y dolor de cabeza.

El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>, lo cual puede resultar en muy raras ocasiones en deficiencia de vitamina B clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

### Análisis de laboratorio

#### *Ertugliflozina*

#### Se observaron 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 ertugliflozina. La media de cambios porcentuales desde el inicio hasta la semana 26 en el C-LDL en relación con el placebo fue 2.6 % y 5.4 % con ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. El rango de C-LDL basal promedio fue de 96.6 a 97.7 mg/dl en todos los grupos de tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.11)].

#### Aumentos en la hemoglobina

En el grupo de 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 ertugliflozina 5 mg y 0.48 g/dl (3.5 %) con ertugliflozina 15 mg. El rango de hemoglobina inicial medio 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, ertugliflozina de 5 mg y ertugliflozina 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 mg/dl (6.8 %) con ertugliflozina 5 mg y 0.26 mg/dl (8.5 %) con ertugliflozina 15 mg. El rango de fosfato sérico basal medio 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 promedio) 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 ertugliflozina 5 mg y 0.24 mg/dl (7.8 %) con ertugliflozina 15 mg.

### Metformina

En los ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles inferiores a lo normal en los niveles anteriormente normales de vitamina B<sub>12</sub> sérica, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Sin embargo, estas disminuciones, que posiblemente se deban a la interferencia en la absorción de la B<sub>12</sub> del complejo de factor intrínseco B<sub>12</sub>, muy rara vez se asocian a casos de anemia y, al parecer, pueden revertirse rápidamente al suspender la metformina o el aporte complementario de vitamina B<sub>12</sub> [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

## **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 informadas 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 (5.8)*]

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Interacciones medicamentosas con ertugliflozina**

#### Uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Ertugliflozina 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 secretagogo de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con SEGLUROMET [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

#### 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 medicamentos que contengan inhibidores de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 aumenta la excreción urinaria de glucosa y llevarán a pruebas con resultado positivo de glucosa en orina. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

#### 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 medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

### **7.2 Interacciones medicamentosas con clorhidrato de metformina**

#### Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclofenamida) disminuyen con frecuencia el bicarbonato sérico e inducen la acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal. El uso concomitante de estos fármacos con SEGLUROMET puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.

#### Fármacos que reducen la depuración de metformina

El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes que participan en la eliminación renal de metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2]/extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE] como ranolazina,

vandetanib, dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Considere los beneficios y los riesgos del uso concomitante.

#### Alcohol

Se sabe que el alcohol puede potenciar el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras reciben SEGLUROMET.

#### ***Fármacos que afectan el control glucémico***

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar una pérdida del control de la glucemia. Estos fármacos incluyen a las tiacidas y a otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos antagonistas del calcio e isoniazida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que recibe SEGLUROMET, el paciente debe ser observado atentamente para mantener un control adecuado de la glucemia.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de los riesgos

En función de los datos en animales que mostraron efectos adversos renales, a partir de ertugliflozina, SEGLUROMET no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Los estudios publicados con el uso de metformina durante el embarazo no han informado una asociación clara con metformina y mayor riesgo de aborto espontáneo o defecto de nacimiento. (*consulte los datos*).

Los datos disponibles limitados de SEGLUROMET en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo asociado con el fármaco. 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 ertugliflozina 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 o los conejos en exposiciones de ertugliflozina aproximadamente 300 veces más altas que la dosis clínica máxima de 15 mg/día cuando se administró durante la organogénesis (*consulte los datos*).

El riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes es 6-10 % en mujeres con diabetes pre-gestacional con HbA1c > 7 y se ha informado que es de tanto como un 20 a un 25 % en mujeres con HbA1c > 10. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de los abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos y abortos importantes en embarazos clínicamente reconocidos es entre 2 y 4 % y entre 15 y 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad*

La diabetes mal controlada en 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 seres humanos*

Los datos publicados de los estudios posteriores a la comercialización no han informado una asociación clara con metformina y defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o los resultados adversos maternos ni fetales cuando la metformina se usó durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de cualquier riesgo asociado con metformina debido a limitaciones metodológicas, incluido el tamaño pequeño de la muestra y los grupos comparadores inconsistentes.

## *Datos en animales*

### Ertugliflozina

Cuando ertugliflozina se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el PND 21 a PND 90, ocurrieron aumento de peso de los riñones, dilatación de pelvis renal y de túbulo renales y mineralización renal en dosis mayor 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 periodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y al tercer trimestre de desarrollo renal en seres humanos y no se revertieron completamente dentro de un período de recuperación de 1 mes.

En estudios de desarrollo embriofetal, ertugliflozina (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. Ertugliflozina 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, con base en el AUC. Una dosis maternamente 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 ertugliflozina a las madres desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete). Se observó disminución de crecimiento posnatal (aumento de peso) con dosis maternas de  $\geq 100$  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).

### Hidrocloruro de metformina

La metformina no afectó adversamente los resultados de desarrollo cuando se administró a ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de, aproximadamente, 2 y 6 veces la dosis humana recomendada máxima de 2,000 mg en función de comparaciones del área de superficie corporal para las ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de los riesgos

No existe información sobre la presencia de SEGLUROMET o ertugliflozina en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Informe de estudios publicados limitados sobre que la metformina está presente en la leche humana (*consulte Datos*). Sin embargo, no hay suficiente información sobre los efectos de metformina en los lactantes amamantados y no hay información disponible sobre los efectos de metformina en la producción de leche. Ertugliflozina (*consulte Datos*) y la metformina están presentes en la leche de ratas en período de lactancia. Dado que se produce la maduración renal humana en el útero y durante los 2 primeros años de vida cuando la exposición durante el período de lactancia, puede haber riesgo para el desarrollo renal en seres humanos, en función de los datos de ertugliflozina. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un bebé lactante, se debe aconsejar a las mujeres que el uso de SEGLUROMET no se recomienda durante la lactancia.

### Datos

#### *Datos en seres humanos*

No existe información sobre la presencia de SEGLUROMET en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Ertugliflozina 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. Los estudios publicados informan que la metformina está presente en la leche humana, lo que resultó en dosis al lactante de aproximadamente 0.11 % a 1 % de la dosificación ajustada al peso materno y una proporción leche/plasma que oscilaron entre 0.13 y 1. No hay informes de efectos adversos en los lactantes expuestos a la metformina. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un bebé lactante, se debe aconsejar a las mujeres que el uso de SEGLUROMET no se recomienda durante la lactancia.

## Datos

### Ertugliflozina

La excreción en leche de ertugliflozina radiomarcada en ratas en período de lactancia se evaluó 10 a 12 días después del parto. La exposición a la radioactividad derivada de ertugliflozina 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 a ertugliflozina 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).

### Hidrocloruro de metformina

Los estudios clínicos publicados sobre lactancia informan que la metformina está presente en la leche humana, lo que resultó en dosis al lactante de aproximadamente 0.11 % a 1 % de la dosificación ajustada al peso materno y una proporción leche/plasma que oscilaron entre 0.13 y 1. Sin embargo, los estudios no fueron diseñados para establecer definitivamente el riesgo de uso de metformina durante la lactancia a causa del pequeño tamaño de la muestra y los datos de eventos adversos limitados recopilados en los bebés.

### **8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva**

Analice el potencial de embarazo involuntario con mujeres premenopáusicas, ya que la terapia con metformina puede resultar en la ovulación en algunas mujeres anovulatorias.

### **8.4 Uso pediátrico**

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

### **8.5 Uso geriátrico**

#### SEGLUROMET

No se recomienda hacer ajuste de dosis de SEGLUROMET en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una disminución de la función renal. Debido a que las anomalías de la función renal puede ocurrir después de iniciar la administración de ertugliflozina y metformina se sabe que se excreta esencialmente por los riñones, se debe tener cuidado en la selección de la dosis en las personas de edad avanzada. Evalúe la función renal en pacientes de edad avanzada antes de iniciar la administración de la dosis y periódicamente de ahí en adelante. [*Consulte Posología y administración (2.2) y Advertencias y precauciones (5.1, 5.4)*]. Se espera que SEGLUROMET tenga una disminución de la eficacia en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

#### Ertugliflozina

En todo el programa clínico, un total de 876 (25.7 %) pacientes tratados con ertugliflozina tenían 65 años de edad o más y 152 (4.5 %) pacientes tratados con ertugliflozina tenían 75 años de edad o más. Los pacientes de 65 años o más 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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)*].

#### Hidrocloruro de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de manera diferente a la de los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica notificada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes. En general, se debe tener precaución al seleccionar la dosis en pacientes adultos mayores, y por lo general empezar con la determinación de dosis más baja, dado que se presenta una mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas y un riesgo más alto de acidosis láctica. Evalúe la función renal con más frecuencia en pacientes de edad avanzada. [*Consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)*].



## 8.6 Insuficiencia renal

La seguridad y la eficacia de ertugliflozina no se han establecido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal moderada. En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con ertugliflozina no tuvieron una mejora en el control glucémico y tuvieron un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, reacciones adversas renales y reacciones adversas de depleción de volumen [*Consulte Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.4) y Reacciones adversas (6.1)*]. Por lo tanto, SEGLUROMET no se recomienda para esta población.

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

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

La metformina se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal.

## 8.7 Insuficiencia hepática

El uso de metformina en pacientes con deterioro de la función hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. No se recomienda el uso de SEGLUROMET en pacientes con disfunción hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## 10 SOBREDOSIS

### SEGLUROMET

En el caso de una sobredosis con SEGLUROMET, comuníquese con el con el Centro de Toxicología (Poison Control Center). Emplee las medidas de apoyo habituales según lo indique el estado clínico del paciente.

### Ertugliflozina

La eliminación de ertugliflozina mediante hemodiálisis no se ha estudiado.

### Hidrocloruro de metformina

Sobredosis de clorhidrato de metformina, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 g (25 veces la dosis diaria máxima recomendada). Se informó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció una asociación causal con el hidrocloruro de metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en condiciones hemodinámicas buenas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el fármaco acumulado en los pacientes en los cuales se sospeche una sobredosis de metformina.

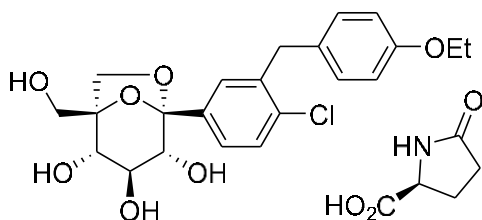
## 11 DESCRIPCIÓN

SEGLUROMET (ertugliflozin and metformin hydrochloride) comprimido de uso por vía oral contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2 y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de tipo biguanida.

### Ertugliflozina

El nombre químico de ertugliflozina 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-ácido oxopirrolidina-2-carboxílicos. Su fórmula molecular es C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>10</sub> y su peso molecular es 566.00.

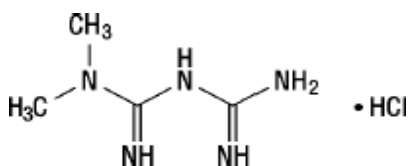
La estructura química es:



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

#### Hidrocloruro de metformina

El hidrocloruro de metformina (hidrocloruro imidodicarbonimidico diamida *N,N*-dimetil) no está químicamente o farmacológicamente relacionado con ninguna otra clase de agentes antihiper glucémicos orales. La fórmula estructural es la siguiente:



El hidrocloruro de metformina es un compuesto cristalino, de color blanco a blancuzco; su fórmula molecular es  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  y su peso molecular es 165.63. El hidrocloruro de metformina es fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El  $pK_a$  de metformina es 12.4. El pH de una solución acuosa al 1% de hidrocloruro de metformina es de 6.68.

SEGLUROMET está disponible como comprimidos recubiertos con película que contienen:

- 3.24 mg de ertugliflozina ácido L-piroglutámico equivalente a 2.5 mg de ertugliflozina y 500 mg de clorhidrato de metformina (SEGLUROMET 2.5/500)
- 3.24 mg de ertugliflozina ácido L-piroglutámico equivalente a 2.5 mg de ertugliflozina y 1,000 mg de clorhidrato de metformina (SEGLUROMET 2.5/1000)
- 9.71 mg de ertugliflozina ácido L-piroglutámico equivalente a 7.5 mg de ertugliflozina y 500 mg de clorhidrato de metformina (SEGLUROMET 7.5/500)
- 9.71 mg de ertugliflozina ácido L-piroglutámico equivalente a 7.5 mg de ertugliflozina y 1,000 mg de clorhidrato de metformina (SEGLUROMET 7.5/1000)

Los ingredientes inactivos son povidona, celulosa microcristalina, crospovidona, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio.

Los comprimidos están recubiertos con los siguientes ingredientes: hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y cera de carnauba.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

#### SEGLUROMET

SEGLUROMET combina dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2 y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de tipo biguanida.

### Ertugliflozina

SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en la circulación. Ertugliflozina es un inhibidor de SGLT2. Mediante la inhibición de SGLT2, ertugliflozina 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.

### Hidrocloruro de metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática basal y posprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de otras clases de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante la utilización y el aumento de la absorción de glucosa periférica. La metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ni en sujetos sanos (excepto en determinadas circunstancias) [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*] y no ocasiona hiperinsulinemia. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática durante todo el día pueden disminuir.

## **12.2 Farmacodinámica**

### Ertugliflozina

#### *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 ertugliflozina. El modelado de respuesta a la dosis indica que ertugliflozina 5 mg y 15 mg resultó en casi máxima excreción urinaria de glucosa (UGE). El aumento de la UGE se mantuvo después de la administración de dosis múltiples. La UGE con ertugliflozina también provocó aumentos en el volumen urinario.

#### *Electrofisiología cardíaca*

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

## **12.3 Farmacocinética**

### Introducción General

#### *Ertugliflozina*

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

### Absorción

#### *SEGLUROMET*

Los efectos de una comida con alto contenido de grasa en la farmacocinética de ertugliflozina y la metformina cuando se administran como comprimidos de SEGLUROMET son comparables con los informados para los comprimidos individuales. Los alimentos no tuvieron ningún efecto significativo en el  $AUC_{inf}$  de ertugliflozina y metformina, sino que redujeron la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina por aproximadamente 41 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  de metformina aproximadamente 29 % en comparación con el estado en ayunas.

### Ertugliflozina

Después de la administración oral de una dosis única de 5 mg y 15 mg de ertugliflozina, las concentraciones plasmáticas máximas de ertugliflozina se producen 1 hora después de la dosis (mediana de  $T_{máx.}$ ) en ayunas. La  $C_{máx.}$  en plasma y el AUC de ertugliflozina 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 ertugliflozina después de la administración de una dosis de 15 mg es de aproximadamente 100 %.

#### Efecto de la comida

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

### Hidrocloruro de metformina

La biodisponibilidad absoluta de un clorhidrato de metformina 500 mg en comprimido administrado en ayunas es de, aproximadamente, un 50-60 %. Los estudios con dosis únicas orales de los comprimidos de clorhidrato de metformina 500 mg a 1,500 mg y 850 mg a 2,550 mg (aproximadamente 1.3 veces la dosis diaria máxima recomendada), indican que existe una falta de proporcionalidad de la dosis con el aumento de las dosis, que se debe a la disminución de la absorción en lugar de una alternancia en la eliminación. Los alimentos disminuyen el grado de la absorción de metformina y la retrasan ligeramente, como se muestra en una concentración plasmática máxima media ( $C_{máx.}$ ) aproximadamente 40 % menor, un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática 25 % menor frente al tiempo y una prolongación del tiempo transcurrido hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{máx.}$ ) de 35 minutos después de la administración de una dosis única de 850 mg en comprimidos de metformina con alimentos, en comparación con la misma concentración del comprimido administrado en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones.

### Distribución

#### Ertugliflozina

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

#### Hidrocloruro de metformina

El volumen de distribución aparente (V/F) de la metformina después de dosis únicas orales de comprimidos de clorhidrato de metformina 850 mg promedió los  $654 \pm 358$  L. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, que están unidos en más del 90 % a proteínas. La metformina se divide en eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. En dosis clínicas y con cronogramas de dosis habituales de comprimidos de hidrocloruro de metformina, las concentraciones plasmáticas en equilibrio dinámico de metformina se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y generalmente son  $< 1$  mcg/ml. Durante los ensayos clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5 mcg/ml, incluso a dosis máximas.

### Eliminación

#### Metabolismo

#### Ertugliflozina

El metabolismo es el principal mecanismo de depuración de ertugliflozina. La vía metabólica principal de ertugliflozina 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 ertugliflozina es mínimo (12 %).

### Hidrocloruro de metformina

Los estudios de dosis única intravenosa en sujetos normales demostraron que la metformina es excretada sin cambios a través de la orina y que no se metaboliza por el hígado (no se han identificado metabolitos en seres humanos), ni se excreta por vía biliar.

### Excreción

#### Ertugliflozina

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 con base en el análisis de farmacocinética poblacional. Después de la administración de una solución oral de ertugliflozina marcada con [<sup>14</sup>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 ertugliflozina sin cambios en la orina y 33.8 % como ertugliflozina sin cambios en las heces, lo que es probablemente debido a la excreción biliar de metabolitos glucurónidos y la hidrólisis posterior al original.

### Hidrocloruro de metformina

La depuración renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido es eliminado por vía renal en las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En sangre, la semivida de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimiento de distribución.

### Poblaciones específicas

#### Pacientes con insuficiencia renal

##### SEGLUROMET

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de ertugliflozina y la metformina después de la administración de SEGLUROMET en pacientes con deterioro de la función renal [*Consulte Posología y administración (2.2)*].

#### Ertugliflozina

En un estudio de farmacología clínica de Fase 1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (según lo determinado por el eGFR), después de la administración de una dosis única de 15 mg de ertugliflozina, la media de aumentos en el AUC de ertugliflozina 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 ertugliflozina 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 (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*]. La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozina no se vio afectada en pacientes con insuficiencia renal.

### Hidrocloruro de metformina

En los pacientes con disminución de la función renal, la semivida de la metformina en plasma y sangre es prolongada y la disminución del aclaramiento renal es [*consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

#### Pacientes con insuficiencia hepática

##### Ertugliflozina

La insuficiencia hepática moderada (con base en la clasificación de Child-Pugh) no dio como resultado un aumento en la exposición a ertugliflozina. El AUC de ertugliflozina disminuyó aproximadamente 13 % y la C<sub>máx.</sub> disminuyó, aproximadamente, 21 % en comparación con sujetos con función hepática normal. Esta disminución en la exposición a ertugliflozina 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 ertugliflozina no se vio afectada en pacientes con deterioro hepático moderado [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

### Hidrocloruro de metformina

No se han realizado estudios de farmacocinética con metformina en pacientes con insuficiencia hepática [*Consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

### Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios con SEGLUROMET en pacientes pediátricos.

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

#### Ertugliflozina

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 ertugliflozina.

### Hidrocloruro de metformina

Los pocos datos existentes de los estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos de edad avanzada sanos sugieren que la depuración plasmática total de la metformina disminuye, la semivida se prolonga y la  $C_{máx}$  aumenta, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, se desprende que el cambio en la farmacocinética de la metformina que ocurre con el envejecimiento tiene su explicación, básicamente, en un cambio en la función renal.

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron según el sexo. Asimismo, en los estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue similar en hombres y en mujeres.

No se han realizados estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de la metformina según la raza. En los estudios clínicos controlados sobre la metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico fue similar en blancos (n=249), negros (n=51) e hispanos (n=24).

### Estudios sobre interacciones farmacológicas

#### SEGLUROMET

La coadministración de dosis única de ertugliflozina (15 mg) y de metformina (1,000 mg) no alteró de manera significativa la farmacocinética de ertugliflozina o metformina en sujetos sanos.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas con SEGLUROMET; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con ertugliflozina y metformina, los componentes individuales de SEGLUROMET.

### Ertugliflozina

#### Evaluación *in vitro* de interacciones farmacológicas

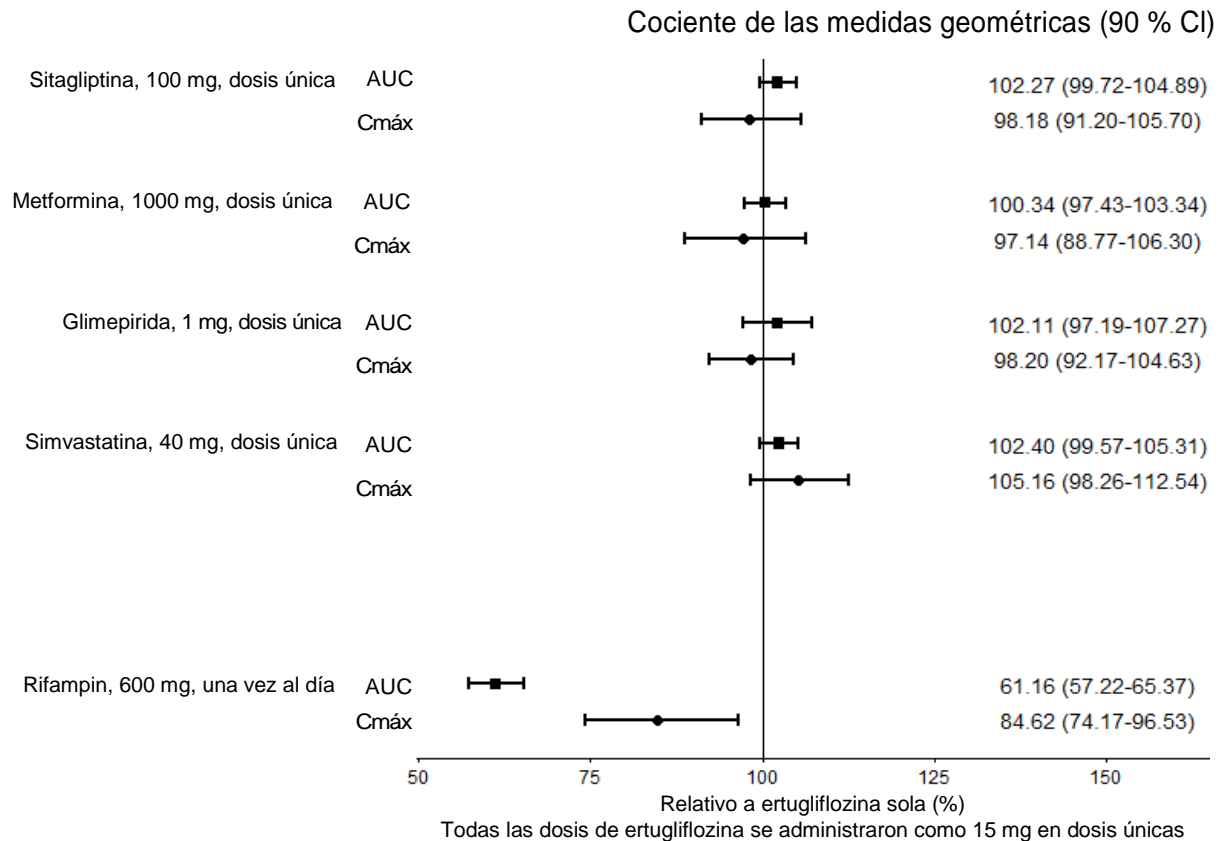
En estudios *in vitro*, ertugliflozina y los glucurónidos de ertugliflozina no inhibieron las isoenzimas del CYP450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ni 3A4 y no indujeron CYP 1A2, 2B6 ni 3A4. Ertugliflozina no fue un inhibidor de CYP3A dependiente del tiempo *in vitro*. Ertugliflozina no inhibió UGT1A6,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

#### Evaluación *in vivo* de interacciones farmacológicas

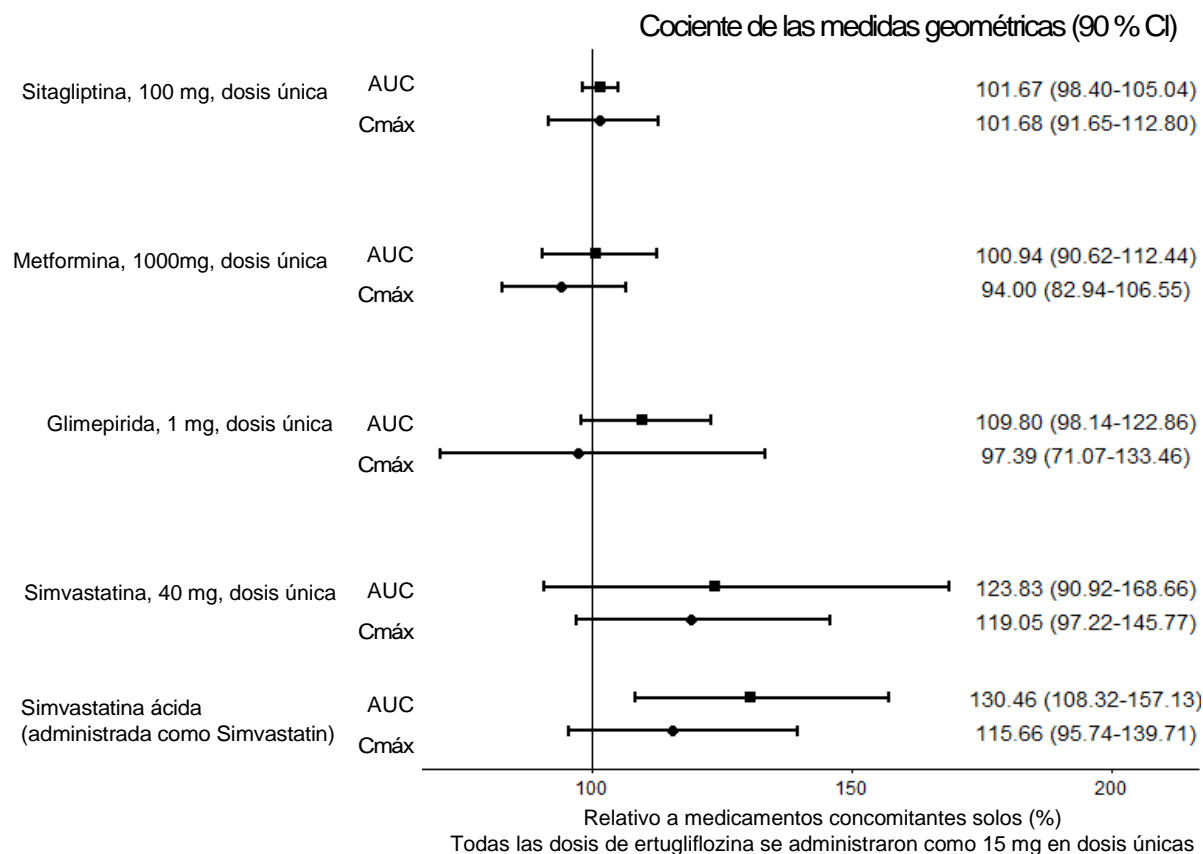
No se recomienda ajuste de la dosis de SEGLUROMET cuando se administra de forma concomitante con productos medicinales habitualmente recetados. La farmacocinética de ertugliflozina fue similar con y sin coadministración de metformina, glimepirida, sitagliptina y simvastatina en sujetos

sanos (consulte la Figura 1). La coadministración de ertugliflozina con múltiples dosis de 600 mg de rifampina (un inductor de enzimas de CYP y UGT) una vez al día resultó en aproximadamente reducciones medias de 39 % y 15 % del AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina, respectivamente, en relación con ertugliflozina administrada sola. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes. Ertugliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, glimepirida, sitagliptina y simvastatina 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  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina 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 ertugliflozina**



**Figura 2: Efectos de ertugliflozina en la farmacocinética de otros fármacos**



### Hidrocloruro de metformina

**Tabla 4: Efecto de la metformina en la exposición sistémica de los fármacos coadministrados**

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de metformina*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin metformina) Sin efecto = 1.00		
				AUC <sup>†</sup>	C <sub>máx</sub>
<b>No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:</b>					
Cimetidina	400 mg	850 mg	Cimetidina	0.95 <sup>‡</sup>	1.01
Gliburida	5 mg	500 mg <sup>§</sup>	Gliburida	0.78 <sup>¶</sup>	0.63 <sup>¶</sup>
Furosemida	40 mg	850 mg	Furosemida	0.87 <sup>¶</sup>	0.69 <sup>¶</sup>
Nifedipina	10 mg	850 mg	Nifedipina	1.10 <sup>‡</sup>	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	Propranolol	1.01 <sup>‡</sup>	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	Ibuprofeno	0.97 <sup>#</sup>	1.01 <sup>#</sup>

\* Todas las dosis se administran como dosis única a menos que se especifique de otro modo.

† El AUC se informa como AUC<sub>0-∞</sub> a menos que se especifique de otro modo.

‡ AUC<sub>0-24h</sub>.

§ comprimidos de 500 mg de hidrocloruro de metformina de liberación prolongada.

¶ Cociente de medias aritméticas, valor de p de diferencia < 0.05.

# Cociente de medias aritméticas.



**Tabla 5: Efecto de los fármacos coadministrados en la exposición sistémica de metformina**

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de metformina*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1.00		
				AUC <sup>†</sup>	C <sub>máx</sub>
<b>No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:</b>					
Gliburida	5 mg	500 mg <sup>‡</sup>	Metformina <sup>‡</sup>	0.98 <sup>§</sup>	0.99 <sup>§</sup>
Furosemina	40 mg	850 mg	Metformina	1.09 <sup>§</sup>	1.22 <sup>§</sup>
Nifedipina	10 mg	850 mg	Metformina	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	Metformina	0.90	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	Metformina	1.05 <sup>§</sup>	1.07 <sup>§</sup>
<b>Los fármacos que se eliminan por la secreción tubular renal puede aumentar la acumulación de metformina. [Consulte Advertencias y Precauciones (5.1) e Interacciones de Fármacos (7.2).]</b>					
Cimetidina	400 mg	850 mg	Metformina	1.40	1.61
<b>Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica. [Consulte Advertencias y Precauciones (5.1) e Interacciones de Fármacos (7.2).]</b>					
Topiramato	100 mg <sup>¶</sup>	500 mg <sup>¶</sup>	Metformina	1.25 <sup>¶</sup>	1.17

\* Todas las dosis se administran como dosis única a menos que se especifique de otro modo.

† El AUC se informa como AUC<sub>0-∞</sub> a menos que se especifique de otro modo.

‡ Comprimidos de 500 mg de hidrocloreto de metformina de liberación prolongada.

§ Cociente de medias aritméticas.

¶ 100 mg de topiramato en estado estable cada 12 horas + 500 mg de metformina cada 12 horas AUC = AUC<sub>0-12hr</sub>.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

##### Ertugliflozina

La carcinogénesis se evaluó en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio en ratones, se administró ertugliflozina mediante alimentación 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 ertugliflozina en dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en seres humanos [MHRD] de 15 mg/día en función del AUC). En el estudio en ratas, ertugliflozina se administró mediante sonda gástrica 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 ertugliflozina 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).

##### Hidrocloreto de metformina

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo se realizaron en ratas (duración de la administración de dosis de 104 semanas) y ratones (duración de la administración de dosis de 91 semanas) en dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1,500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son ambas aproximadamente cuatro veces mayores que la dosis diaria humana máxima recomendada de 2,000 mg, basada en comparaciones de la superficie corporal. No se halló evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratas macho ni hembra. De manera similar, no se observó ningún potencial tumorigénico observada con metformina en ratas macho. Hubo, sin embargo, un aumento de la incidencia de pólipos estromales uterinos benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

## Mutagénesis

### Ertugliflozina

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

### Hidrocloruro de metformina

No hubo evidencia de potencial mutagénico de metformina en las siguientes pruebas *in vitro*: Prueba de Ames (*S. Typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón) o prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratón también fueron negativos.

## Deterioro de la fertilidad

### Ertugliflozina

En los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, a las ratas macho y hembra se les administró ertugliflozina a 5, 25 y 250 mg/kg/día. No se observó ningún efecto adverso en la fertilidad con la dosis de 250 mg/kg (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).

### Hidrocloruro de metformina

La fertilidad de las ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando esta se administró a dosis de hasta 600 mg/kg/día, lo cual es aproximadamente tres veces la dosis humana máxima recomendada diaria según las comparaciones de la superficie corporal.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

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

La eficacia y la seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina se han estudiado en 4 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo, que involucran a 3,643 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 21 a 86 años.

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

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con ertugliflozina en combinación con metformina, la reducción en la HbA1c fue, en general, similar en todos los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, región geográfica, el valor del índice de masa corporal (IMC) de inicio y la duración de la diabetes mellitus tipo 2.

### **14.2 Ertugliflozina como terapia combinada de adición con metformina**

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 metformina ( $\geq 1,500$  mg/día por  $\geq 8$  semanas), participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas, controlado con placebo (NCT02033889) para evaluar la eficacia y la seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Los pacientes ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, ertugliflozina 5 mg o ertugliflozina 15 mg administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia con metformina de base.

En la semana 26, se observaron reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en ertugliflozina de 5 mg y 15 mg en comparación con el placebo. Ertugliflozina también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzan un nivel de HbA1c  $< 7$  % en comparación con el placebo (consulte la Tabla 6 y la Figura 3).

**Tabla 6: Los resultados de la Semana 26 a partir de un estudio controlado con placebo de ertugliflozina usada en combinación con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2\***

	Placebo	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 201</b>
Valor inicial promedio	8.2	8.1	8.1
Cambio desde el inicio (media de LS <sup>†</sup> )	-0.2	-0.7	-0.9
Diferencia del placebo (media de LS <sup>†</sup> , IC del 95 %)		-0.5 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.4)	-0.7 <sup>‡</sup> (-0.9, -0.5)
<b>Pacientes [N ( %)] con HbA1c &lt;7 %</b>	38 (18.4)	74 (36.3)	87 (43.3)
<b>FPG (mg/dl)</b>	<b>N = 202</b>	<b>N = 199</b>	<b>N = 201</b>
Valor inicial promedio	169.1	168.1	167.9
Cambio desde el inicio (media de LS <sup>†</sup> )	-8.7	-30.3	-40.9
Diferencia del placebo (media de LS <sup>†</sup> , IC del 95 %)		-21.6 <sup>‡</sup> (-27.8, -15.5)	-32.3 <sup>‡</sup> (-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 lo inició el 18 %, 3 % y 1 % de los pacientes aleatorizados a placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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 medios con respecto al inicio en la HbA1c fueron de -0.2 %, -0.7 % y -1.0% para placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente.

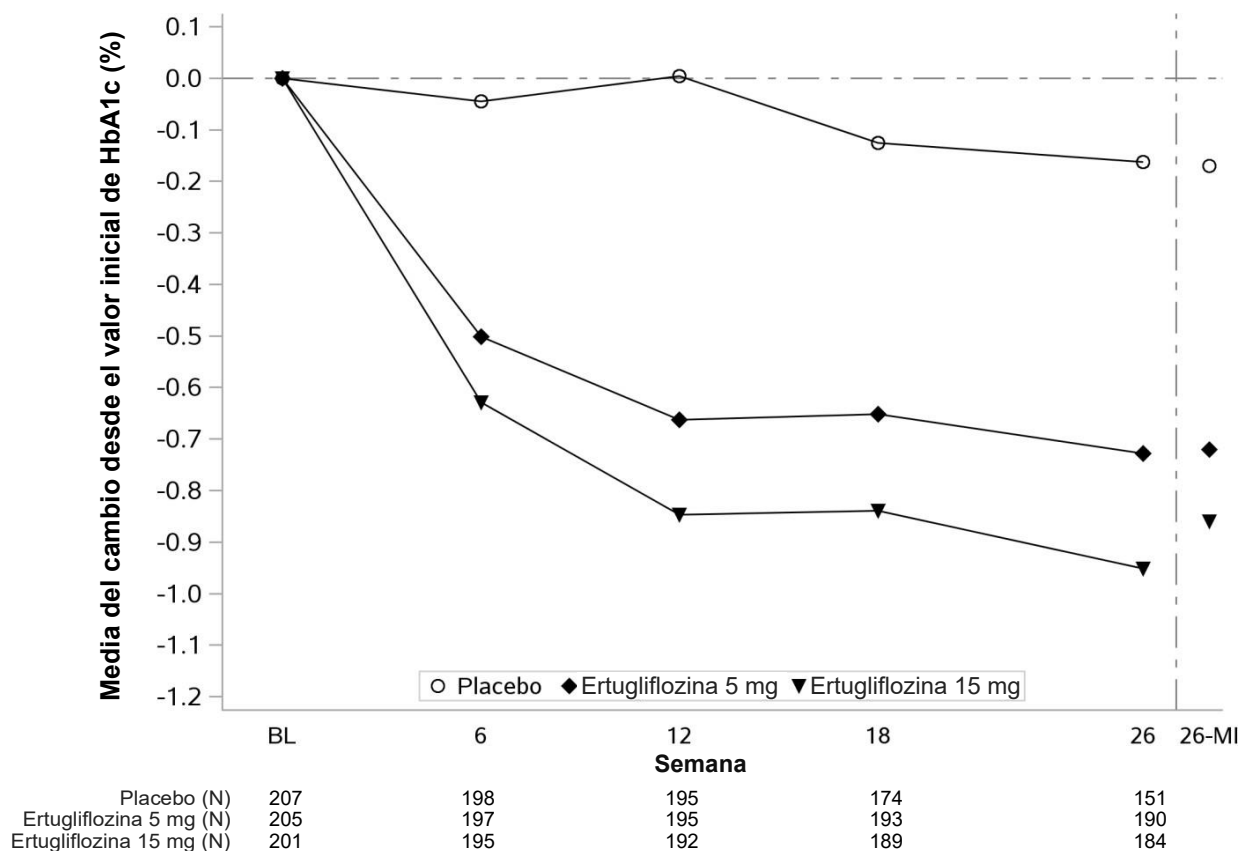
† Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiperglucémica previa, estado menopáusico y eGFR basal.

‡ p < 0.001 en comparación con placebo.

La media del peso corporal inicial fue 84.5 kg, 84.9 kg y 85.3 kg en los grupos de placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. La diferencia del placebo (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg fue -1.8 kg (-2.4, -1.2) y de ertugliflozina de 15 mg fue de -1.7 kg (-2.2, -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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. La diferencia del placebo (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg fue -3.3 mmHg (-5.6, -1.1) y de ertugliflozina de 15 mg fue de -3.8 mmHg (-6.1, -1.5).

**Figura 3: Cambio con el paso del tiempo de HbA1c (%) en un estudio controlado con placebo de 26 semanas de ertugliflozina usada en combinación con metformina 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 6).

### 14.3 En combinación con sitagliptina frente a ertugliflozina sola y sitagliptina sola, como fármaco de adición a metformina

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 metformina ( $\geq 1,500$  mg/día por  $\geq 8$  semanas), participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, de 26 semanas, controlado con tratamiento activo (NCT02099110) para evaluar la eficacia y la seguridad de ertugliflozina 5 mg o 15 mg, en combinación con sitagliptina 100 mg comparada con los componentes individuales. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de cinco grupos de tratamiento: ertugliflozina de 5 mg, ertugliflozina 15 mg, sitagliptina 100 mg, 5 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg, o 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg.

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

#### 14.4 Ertugliflozina como terapia combinada de adición con metformina y sitagliptina

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 metformina ( $\geq 1,500$  mg/día por  $\geq 8$  semanas) y sitagliptina 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 la monoterapia con ertugliflozina. Los pacientes ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, ertugliflozina 5 mg, o ertugliflozina 15 mg.

En la semana 26, el tratamiento con ertugliflozina a 5 mg o 15 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c. Ertugliflozina 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 ertugliflozina en combinación con metformina y sitagliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2\***

	Placebo	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 155</b>	<b>N = 152</b>
Valor inicial promedio	8.0	8.1	8.0
Cambio con respecto al inicio (LS promedio <sup>†</sup> )	-0.2	-0.7	-0.8
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio <sup>†</sup> , IC del 95%)		-0.5 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.3)	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.8, -0.4)
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c <math>&lt; 7</math> %</b>	31 (20.2)	54 (34.6)	64 (42.3)
<b>FPG (mg/dl)</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>
Valor inicial promedio	169.6	167.7	171.7
Cambio con respecto al inicio (LS promedio <sup>†</sup> )	-6.5	-25.7	-32.1
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio <sup>†</sup> , IC del 95%)		-19.2 <sup>‡</sup> (-26.8, -11.6)	-25.6 <sup>‡</sup> (-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 lo inició el 16 %, 1 % y 2 % de los pacientes aleatorizados a placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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 tuvieron valores medidos a las 26 semanas, los cambios medios con respecto al inicio en la HbA1c fueron de -0.2 %, -0.8 % y -0.9 % para placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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 placebo.

La media del peso corporal inicial fue 86.5 kg, 87.6 kg y 86.6 kg en los grupos de placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. La diferencia de la placebo (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg fue -1.9 kg (-2.6, -1.3) y de ertugliflozina de 15 mg fue de -1.8 kg (-2.4, -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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. La diferencia del placebo (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg fue -3.7 mmHg (-6.1, -1.2) y de ertugliflozina de 15 mg fue de -4.3 mmHg (-6.7, -1.9).

#### 14.5 Estudio controlado activo de ertugliflozina en comparación con la glimepirida como terapia combinada de adición con metformina

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 metformina, participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 52 semanas, controlado con comparador activo (NCT01999218) para evaluar la eficacia y la seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Estos pacientes que estaban recibiendo monoterapia con metformina ( $\geq 1,500$  mg/día por  $\geq 8$  semanas), ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron

aleatorizados para recibir glimepirida, ertugliflozina 5 mg o ertugliflozina 15 mg administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia con metformina de base. La glimepirida 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 glimepirida fue 3.0 mg.

Ertugliflozina 15 mg fue no inferior a la glimepirida después de 52 semanas de tratamiento. (véase el Cuadro 8.)

**Tabla 8: Resultados en la Semana 52 de un estudio controlado activo, para comparar ertugliflozina con la glimepirida como terapia de adición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada en forma inadecuada con metformina\***

	Glimepirida	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 437</b>	<b>N = 447</b>	<b>N = 440</b>
Valor inicial promedio	7.8	7.8	7.8
Cambio con respecto al inicio (LS promedio <sup>†</sup> )	-0.6	-0.5	-0.5
Diferencia con respecto a la glimepirida (media de LS <sup>†</sup> , IC del 95 %)		0.2 <sup>‡</sup> (0.0, 0.3)	0.1 <sup>‡</sup> (-0.0, 0.2)
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c &lt;7 %</b>	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 lo inició el 3 %, 6 % y 4 % de los pacientes aleatorizados a glimepirida, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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 tuvieron valores medidos a las 52 semanas, los cambios medios con respecto al inicio en la HbA1c fueron de -0.8 %, -0.6 % y -0.7 % para glimepirida, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 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 glimepirida, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 52 fueron 0.6 kg, -2.6 kg y -3.0 kg en los grupos de glimepirida, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. La diferencia de la glimepirida (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg fue -3.2 kg (-3.7, -2.7) y de ertugliflozina de 15 mg fue de -3.6 kg (-4.1, -3.1).

## 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

SEGLUROMET (ertugliflozin and metformin hydrochloride) en comprimidos está disponible en las concentraciones que se enumeran a continuación:

Los comprimidos de ertugliflozina de 2.5 mg y clorhidrato de metformina 500 mg, de color rosa, ovalado, grabados con "2.5/500" en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5369-03 frascos de dosis individual de 60  
 NDC 0006-5369-06 frascos de dosis individual de 180  
 NDC 0006-5369-07, frascos a granel de 500

Los comprimidos de ertugliflozina de 2.5 mg y clorhidrato de metformina 1000 mg, de color rosa, ovalado, grabados con "2.5/1000" en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5373-03 frascos de dosis individual de 60  
 NDC 0006-5373-06 frascos de dosis individual de 180  
 NDC 0006-5373-07, frascos a granel de 500

Los comprimidos de ertugliflozina de 7.5 mg y clorhidrato de metformina 500 mg, de color rojo, ovalado, grabados con "7.5/500" en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5370-03 frascos de dosis individual de 60  
NDC 0006-5370-06 frascos de dosis individual de 180  
NDC 0006-5370-07, frascos a granel de 500

Los comprimidos de ertugliflozina de 7.5 mg y clorhidrato de metformina 1000 mg, de color rojo, ovalado, grabados con "7.5/1000" en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5374-03 frascos de dosis individual de 60  
NDC 0006-5374-06 frascos de dosis individual de 180  
NDC 0006-5374-07, frascos a granel de 500

### **Almacenamiento de frascos**

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

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

Recomiende al paciente leer 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 SEGLUROMET (ertugliflozina and metformin) 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 SEGLUROMET 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 A1C 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.

Instruya a los pacientes a tomar SEGLUROMET 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 SEGLUROMET 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 SEGLUROMET 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 (5.7)*].

### Toxicidad fetal

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

### Lactancia

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

### Embarazo

Informe a los pacientes de sexo femenino que el tratamiento con metformina puede provocar un embarazo no planeado en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias debido a su efecto en la ovulación [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

### Acidosis láctica

Deben explicarse a los pacientes los riesgos de acidosis láctica debido a los componentes de la metformina, sus síntomas y las afecciones que predisponen su desarrollo [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso de SEGLUROMET de inmediato y que notifiquen rápidamente a su médico si se produce hiperventilación inexplicable, mialgia, malestar, somnolencia inusual, mareos, pulso lento o irregular, sensación de frío (especialmente en las extremidades) u otros síntomas no específicos. Los síntomas gastrointestinales son comunes durante el inicio del tratamiento con metformina y pueden producirse durante el inicio de la terapia con SEGLUROMET; sin embargo, los pacientes deben consultar a su médico si presentan síntomas inexplicables. Aunque es poco probable que los síntomas gastrointestinales que se producen luego de la estabilización estén relacionados con el fármaco, dichos síntomas deben ser evaluados para determinar si pueden deberse a la acidosis láctica inducida por metformina o a otra enfermedad grave.

### Hipotensión

Informe a los pacientes que puede producirse hipotensión sintomática con SEGLUROMET y aconséjeles que se comuniquen con su médico si experimentan dichos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. 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. Se han informado casos de cetoacidosis durante el uso de medicamentos que contienen inhibidores de SGLT2, incluida ertugliflozina. 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 SEGLUROMET y busquen asesoría médica de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Lesión renal aguda

Informe a los pacientes que la lesión renal aguda se ha informado durante el uso de SEGLUROMET. Asesore a los pacientes que soliciten asistencia médica de inmediato si tienen 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 SEGLUROMET en esos casos [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Monitoreo de la función renal

Informe a los pacientes sobre la importancia de las pruebas regulares de la función renal cuando reciben tratamiento con SEGLUROMET [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### 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 (5.5)*].



### 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 (5.6)*].

### 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 (5.8)*].

### Infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., Vulvovaginitis)

Informe a los pacientes de sexo femenino que las infecciones vaginales por levaduras pueden producirse y proporcióneles información sobre los signos y síntomas de infección vaginal por levaduras. Asésórelos sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar orientación médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

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

Informe a los pacientes de sexo masculino sobre las infecciones por levaduras del pene (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). Asésórelos sobre las opciones de tratamiento y cuando buscar orientación médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

### Análisis de laboratorio

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

---

Distribuido por: 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](http://www.merck.com/product/patent/home.html)

Copyright © 2017-2018 Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de **Merck & Co., Inc.**  
Todos los derechos reservados.

uspi-mk8835b-t-1810r001  
US-EMT-00018