

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

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

-----ÚLTIMOS CAMBIOS IMPORTANTES-----

Indicaciones y Uso (1)	09/2021
Posología y Administración (2.1, 2.2)	09/2021
Contraindicaciones (4)	09/2021
Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6)	09/2021

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

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

- No se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes. (1)

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Evalúe la función renal antes de iniciar STEGLATRO y según se indique clínicamente. (2.1)
- La dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, tomada por la mañana, con o sin alimentos. (2.2)
- Aumente la dosis a 15 mg una vez al día en aquellos que toleran STEGLATRO y necesitan de un control glucémico adicional. (2.2)
- No se recomienda el uso en pacientes con TFGe inferior a 45 ml/min/1.73 m². (2.2)

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

Comprimidos: 5 mg y 15 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Hipersensibilidad a ertugliflozin o cualquier excipiente de STEGLATRO. (4)
- Pacientes en diálisis. (4, 5.3)

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

- **Cetoacidosis:** Evalúe a los pacientes que tengan signos y síntomas de acidosis metabólica para determinar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Si se sospecha una cetoacidosis, discontinúe el medicamento, evalúe y trate rápidamente. Antes de iniciar, considere los factores de riesgo de la cetoacidosis. Es posible que los pacientes necesiten monitoreo y la

discontinuación de la terapia en situaciones clínicas conocidas por causar predisposición a la cetoacidosis. (5.1)

- **Amputación de Extremidades Inferiores:** Antes de iniciar STEGLATRO, se deben tener en cuenta los factores que puedan aumentar el riesgo de amputación. Monitoree a los pacientes para detectar infecciones o úlceras en las extremidades inferiores, y discontinúe el tratamiento si estas se producen. (5.2)
- **Depleción de Volumen:** Puede provocar lesión renal aguda. Antes de iniciar, evalúe y corrija el estado del volumen en pacientes con insuficiencia renal o pacientes en edad avanzada con presión arterial sistólica baja, o que reciben diuréticos. Monitoree para detectar signos y síntomas durante la terapia. (5.3)
- **Urosepsis y Pielonefritis:** Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones urinarias y trátelos rápidamente, si se indica. (5.4)
- **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. (5.5)
- **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 tengan 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. (5.6)
- **Infecciones Micóticas Genitales:** Deben monitorearse y tratarse si se indica. (5.7)

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

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

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme, LLC al 1-877-888-4231 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

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

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

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.
Revisado: 05/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Antes de Iniciar STEGLATRO

2.2 Posología Recomendada

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cetoacidosis

5.2 Amputación de Extremidades Inferiores

5.3 Depleción de Volumen

5.4 Urosepsis y Pielonefritis

5.5 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina

5.6 Fascitis Necrosante del Perineo (Gangrena de Fournier)

5.7 Infecciones Micóticas Genitales

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso Geriátrico

8.6 Insuficiencia Renal

8.7 Insuficiencia Hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos de Control Glucémico en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

14.2 Resultados Cardiovasculares en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular Establecida

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

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

Limitaciones de Uso

- No se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Antes de Iniciar STEGLATRO

- Evalúe la función renal antes de iniciar STEGLATRO y según se indique clínicamente [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- En pacientes con depleción de volumen, corrija esta afección antes de iniciar STEGLATRO [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3), Uso en Poblaciones Específicas (8.5, 8.6)*].

2.2 Posología Recomendada

- La dosis inicial recomendada de STEGLATRO es de 5 mg una vez al día, tomada por la mañana, con o sin alimentos.
- Para un control glucémico adicional, aumente la dosis a 15 mg una vez al día en aquellos pacientes que toleran STEGLATRO.
- No se recomienda el uso de STEGLATRO en pacientes con TFGe inferior a 45 ml/min/1.73 m².
- STEGLATRO está contraindicado en pacientes que reciben diálisis.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

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

4 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a ertugliflozin o cualquier excipiente de STEGLATRO; se han producido reacciones como angioedema [*consulte Reacciones Adversas (6.2)*].
- Pacientes en diálisis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cetoacidosis

Se identificaron casos de cetoacidosis, una afección grave y potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en los ensayos clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibían inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), incluido STEGLATRO [*consulte Reacciones Adversas (6.1)*]. Los casos mortales de cetoacidosis se han informado en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. En ensayos controlados con placebo de pacientes con diabetes tipo 1, el riesgo de cetoacidosis aumentó en los pacientes que recibieron inhibidores del SGLT2 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El riesgo de cetoacidosis puede ser mayor cuando se recibe dosis más altas. STEGLATRO no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [*consulte Indicaciones y Uso (1)*].

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

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

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

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

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

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

5.2 Amputación de Extremidades Inferiores

En un estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo [*consulte Estudios Clínicos 14.2*], en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, se informó la incidencia de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores con tasas de eventos de 4.7, 5.7 y 6.0 eventos cada 1000 pacientes-año en los grupos de tratamiento con placebo, ertugliflozin 5 mg y ertugliflozin 15 mg, respectivamente.

La amputación del pie y el dedo del pie fueron las más frecuentes (81 de 109 pacientes tuvieron amputaciones de extremidades inferiores). Algunos pacientes tuvieron múltiples amputaciones, algunas de las cuales involucraron a ambas extremidades inferiores.

Los eventos cénicos desencadenantes más frecuentes fueron la infección de las extremidades inferiores, la gangrena y las úlceras de pie diabético, las cuales causaron la necesidad de una amputación. Los pacientes con amputaciones tenían más probabilidades de ser hombres, tenían un mayor porcentaje en su prueba A1C al inicio, contaban con antecedentes de arteriopatía periférica, amputación, procedimiento de revascularización periférica o pie diabético y habían estado tomando diuréticos o insulina.

En siete ensayos clínicos con STEGLATRO, se informaron amputaciones de extremidades inferiores no traumáticas en 1 (0.1 %) paciente en el grupo comparador, 3 (0.2 %) pacientes en el grupo de 5 mg de STEGLATRO y 8 (0.5 %) pacientes en el grupo de 15 mg de STEGLATRO.

Antes de iniciar STEGLATRO, deben tenerse en cuenta los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponerlo 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 STEGLATRO para detectar signos y síntomas de infección (incluida la osteomielitis), dolor nuevo o sensibilidad, llagas o úlceras que involucren a las extremidades inferiores, y discontinúe STEGLATRO si aparecen estas complicaciones.

5.3 Depleción de Volumen

STEGLATRO puede causar contracción del volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina [*consulte Reacciones Adversas (6.1)*]. Ha habido informes posteriores a la comercialización sobre lesiones renales agudas, algunas de las cuales requirieron hospitalización y diálisis, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían inhibidores del SGLT2, incluido STEGLATRO. Los pacientes con insuficiencia renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1.73 m²) [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*], los pacientes en edad avanzada, los pacientes con presión arterial sistólica baja o que reciben diuréticos del asa pueden estar en mayor

riesgo de tener depleción de volumen o hipotensión. Antes de iniciar STEGLATRO en pacientes con una o más de estas características, evalúe el estado del volumen y la función renal. En pacientes con depleción de volumen, corrija esta afección antes de iniciar STEGLATRO. Monitoree para detectar signos y síntomas de depleción de volumen y función renal después de iniciar la terapia.

5.4 Urosepsis y Pielonefritis

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

5.5 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina

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

5.6 Fascitis Necrosante del Perineo (Gangrena de Fournier)

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

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

5.7 Infecciones Micóticas Genitales

STEGLATRO aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes que tienen antecedentes de infecciones micóticas genitales o que no están circuncidados son más propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales [*consulte Reacciones Adversas (6.1)*]. Debe monitorearse y tratarse de forma adecuada.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen más abajo a lo largo del prospecto:

- Cetoacidosis [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Amputación de Extremidad Inferior [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Depleción de Volumen [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Urosepsis y Pielonefritis [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Hipoglucemia con el Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Fascitis Necrosante del Perineo (Gangrena de Fournier) [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6)*]
- Infecciones Micóticas Genitales [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7)*]

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 es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Combinación de Ensayos Controlados con Placebo para Evaluar STEGLATRO de 5 y 15 mg

Los datos de la Tabla 1 se derivan de una agrupación de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas de duración. STEGLATRO se usó como monoterapia en un ensayo y como terapia adyuvante en dos ensayos [consulte Estudios Clínicos (14)]. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a STEGLATRO con una media de la duración de la exposición de, aproximadamente, 25 semanas. Los pacientes recibieron STEGLATRO 5 mg (N = 519), STEGLATRO 15 mg (N = 510) o placebo (N = 515) una vez al día. La media de edad de la población fue de 57 años, y el 2 % era mayor de 75 años. El 53 % de la población era de sexo masculino y 73 % eran Caucásicos, 15 % eran Asiáticos y el 7 % eran Negros o Afroamericanos. 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. El 97 % de los pacientes tuvo una función renal inicial normal (media de la TFGe 88.9 ml/min/1.73 m²) o insuficiencia renal leve y el 3 % de los pacientes tuvo una insuficiencia renal moderada.

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

Tabla 1: Reacciones Adversas Informadas en ≥2 % de los Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 Tratados con STEGLATRO* y Mayores que Placebo en Estudios Clínicos Agrupados, Controlados con Placebo de Monoterapia con STEGLATRO o de Terapia Combinada

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

* Los tres estudios controlados con placebo incluyeron un ensayo de monoterapia y dos ensayos de terapia combinada adyuvante con metformin o con metformin y sitagliptin.

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

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

[§] Incluye: cistitis, disuria, infección urinaria estreptocócica, uretritis e infección urinaria.

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

Cetoacidosis

En un estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo llamado VERTIS CV (eValuación de la eficacia y Seguridad de ERTugliflozin), CardioVascular [*consulte Estudios Clínicos (14.2)*], un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, se identificó cetoacidosis en 19 (0.3 %) pacientes tratados con STEGLATRO y en 2 (0.1 %) pacientes tratados con placebo. En otros siete ensayos clínicos de STEGLATRO, se identificó cetoacidosis en 3 (0.1 %) pacientes tratados con STEGLATRO y 0.0 % de los pacientes tratados con el comparador.

Depleción de Volumen

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

Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia por estudio se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Incidencia de Hipoglucemia Grave[†] y en General* en Estudios Clínicos Controlados con Placebo, en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Monoterapia (26 semanas)	Placebo (N = 153)	STEGLATRO 5 mg (N = 156)	STEGLATRO 15 mg (N = 152)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	1 (0.7) 0 (0.0)	4 (2.6) 0 (0.0)	4 (2.6) 2 (1.3)
Terapia Combinada Adyuvante con Metformin (26 semanas)	Placebo (N = 209)	STEGLATRO 5 mg (N = 207)	STEGLATRO 15 mg (N = 205)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	9 (4.3) 1 (0.5)	15 (7.2) 1 (0.5)	16 (7.8) 0 (0.0)
Terapia Combinada Adyuvante con Metformin y Sitagliptin (26 semanas)	Placebo (N = 153)	STEGLATRO 5 mg (N = 156)	STEGLATRO 15 mg (N = 153)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	5 (3.3) 1 (0.7)	7 (4.5) 1 (0.6)	3 (2.0) 0 (0.0)
En Combinación con Insulina y/o con un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	Placebo (N = 133)	STEGLATRO 5 mg (N = 148)	STEGLATRO 15 mg (N = 143)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	48 (36.1) 3 (2.3)	53 (35.8) 5 (3.4)	39 (27.3) 3 (2.1)
Terapia Combinada Adyuvante con Insulina con o sin Metformin (18 semanas)	Placebo (N = 347)	STEGLATRO 5 mg (N = 348)	STEGLATRO 15 mg (N = 370)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	130 (37.5) 12 (3.5)	137 (39.4) 13 (3.7)	144 (38.9) 19 (5.1)
Terapia Combinada Adyuvante con una Sulfonilurea (18 semanas)	Placebo (N = 48)	STEGLATRO 5 mg (N = 55)	STEGLATRO 15 mg (N = 54)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	2 (4.2) 0 (0.0)	4 (7.3) 0 (0.0)	5 (9.3) 0 (0.0)
Terapia Combinada Adyuvante con Metformin y una Sulfonilurea (18 semanas)	Placebo (N = 117)	STEGLATRO 5 mg (N = 100)	STEGLATRO 15 mg (N = 113)
En general, [N (%)] Grave [N (%)]	17 (14.5) 1 (0.9)	20 (20.0) 2 (2.0)	30 (26.5) 2 (1.8)

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

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

Infecciones Micóticas Genitales

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

En el mismo grupo, las infecciones micóticas genitales en hombres (p. ej., balanitis por *Candida*, balanopostitis, infección genital e infección genital fúngica) se produjeron en 0.4 %, 3.7 % y el 4.2 % de los hombres tratados con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente (consulte la Tabla 1). Las infecciones micóticas genitales en hombres fueron más frecuentes en los hombres no circuncidados. En los hombres, la discontinuación debido a infecciones micóticas genitales se produjo en 0 % y 0.2 % de los pacientes tratados con placebo y STEGLATRO, respectivamente. Se informó fimosis en 8 de 1,729 (0.5 %) pacientes de sexo masculino tratados con ertugliflozin, de los cuales cuatro requirieron una circuncisión.

Infecciones Urinarias

En VERTIS CV, se produjeron infecciones urinarias (p. ej., infección de las vías urinarias, cistitis, disuria) en el 10.2 %, 12.2 % y 12.0 % de los pacientes tratados con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Las incidencias de infecciones urinarias graves fueron del 0.8 %, 0.9 % y 0.4 % con placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.

Pruebas de Laboratorio

Cambios en la Creatinina Sérica y la TFGe

Al inicio, STEGLATRO causa un aumento de la creatinina sérica y una disminución de la TFGe a las pocas semanas de comenzar la terapia y luego estos cambios se estabilizan. En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada, se observaron mayores cambios promedio. En un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo, se observó un aumento inicial en la creatinina sérica y una disminución en la TFGe a las pocas semanas del inicio de la terapia (en la Semana 6, cambios en la TFGe de -2.7, -3.8 y -0.4 ml/min/1.73 m² en los grupos de STEGLATRO 5 mg, STEGLATRO 15 mg y placebo, respectivamente). A la disminución inicial le siguió una recuperación hacia el inicio hasta la Semana 52 (cambio de la TFGe desde el inicio de -0.4, -1.1 y -0.2 ml/min/1.73 m² en los grupos de STEGLATRO 5 mg, STEGLATRO 15 mg y placebo, respectivamente). Los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar un papel en los cambios tempranos de la función renal que se observaron con STEGLATRO, ya que se revierten después de la discontinuación del tratamiento.

Aumentos en el Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (C-LDL)

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

Aumentos en la Hemoglobina

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

Aumentos en el Fosfato Sérico

En los tres ensayos controlados con placebo, los cambios medios (cambios porcentuales) desde el inicio en el fosfato sérico fueron 0.04 mg/dl (1.9 %) con placebo, 0.21 g/dl (6.8 %) con STEGLATRO 5 mg y 0.26 g/dl (8.5 %) con STEGLATRO 15 mg. El rango de la media del fosfato sérico inicial 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 promedio (cambios porcentuales) desde el inicio hasta la semana 26 en el fosfato sérico fueron -0.01 mg/dl (0.8 %) con placebo, 0.29 mg/dl (9.7 %) con STEGLATRO 5 mg y 0.24 mg/dl (7.8 %) con STEGLATRO 15 mg.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Durante el uso posterior a su aprobación se han identificado reacciones adversas adicionales. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente por un número incierto de la población, generalmente no es posible estimar, de forma confiable, su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Fascitis necrosante del perineo (Gangrena de Fournier)
- Angioedema

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Tabla 3: Interacciones Farmacológicas Clínicamente Significativas con STEGLATRO

Uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina	
Impacto Clínico	Hay un riesgo de hipoglucemia cuando STEGLATRO se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina.
Intervención	Una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con STEGLATRO.
Prueba de glucosa en orina con resultado positivo	
Impacto Clínico	Los inhibidores del SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en la orina y provocarán resultados positivos en las pruebas de glucosa en orina.
Intervención	No se recomienda monitorear el control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.
Interferencia con el análisis 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)	
Impacto Clínico	Las mediciones del 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2.
Intervención	No se recomienda monitorear el control glucémico con la prueba del 1,5-AG. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

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

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

En estudios en animales, se observaron cambios adversos renales en ratas cuando se administró ertugliflozin durante un período de desarrollo renal correspondiente al final del segundo y el tercer trimestre de embarazo en seres humanos. Las dosis de, aproximadamente, 13 veces la dosis clínica máxima causaron dilataciones en los túbulos renales y en la pelvis renal, y mineralización renal que no fueron completamente reversibles. No hubo evidencia de daño fetal en ratas o conejos con exposiciones de ertugliflozin aproximadamente 300 veces más altas que la dosis clínica máxima de 15 mg/día cuando se administró durante la organogénesis (*consulte Datos*).

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

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado con la Enfermedad

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

Datos

Datos en Animales

Cuando ertugliflozin se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el PND 21 a PND 90, hubo aumento de peso de los riñones, dilatación de pelvis renal y de túbulos renales, y mineralización renal en una 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 períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y el tercer trimestre de desarrollo renal en seres humanos, y no se revirtieron completamente dentro de un período de recuperación de 1 mes.

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

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

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

Datos

La excreción en leche de ertugliflozin radiomarcada en ratas durante el período de lactancia se evaluó entre 10 y 12 días después del parto. La exposición a la radiactividad derivada de ertugliflozin en la leche y el plasma fue similar, con un cociente de leche/plasma de 1.07, con base en el AUC. Ratas jóvenes directamente expuestas al STEGLATRO durante un período de desarrollo correspondiente a la maduración renal humana se asociaron con un riesgo para el desarrollo del riñón (aumento persistente del peso de los órganos, mineralización renal y dilataciones tubulares y pélvicas renales).

8.4 Uso Pediátrico

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

8.5 Uso Geriátrico

No se recomienda hacer ajuste de dosis de STEGLATRO en función de la edad. En los estudios clínicos de STEGLATRO, un total de 876 (25.7 %) pacientes tratados con STEGLATRO tenían 65 años o más y 152 (4.5 %) pacientes tratados con STEGLATRO tenían 75 años o más. Los pacientes de 65 años y mayores tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen en comparación con pacientes más jóvenes; los eventos se informaron en el 1.1 %, 2.2 % y 2.6 % de los pacientes tratados con el comparador, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3) y Reacciones Adversas (6.1)*].

En VERTIS CV, un total de 2780 (50.5 %) pacientes tratados con STEGLATRO tenían 65 años o más, y 595 (10.8 %) pacientes tratados con STEGLATRO tenían 75 años o más. Por lo general, la seguridad y la eficacia fueron similares para los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años.

8.6 Insuficiencia Renal

Un estudio controlado con placebo de 26 semanas de duración que incluía 313 pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 (TFGe ≥ 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m²) tratados con STEGLATRO no demostró una mejoría en el control glucémico.

En el estudio VERTIS CV, hubo 1370 pacientes (25 %) con una TFGe ≥ 90 ml/min/1.73 m², 2929 pacientes (53 %) con una TFGe de ≥ 60 a menos de 90 ml/min/1.73 m², 879 (16 %) pacientes con una TFGe de ≥ 45 a menos de 60 ml/min/1.73 m² y 299 (5 %) pacientes con una TFGe de 30 a <45 ml/min/1.73 m² tratados con STEGLATRO. Se observaron efectos similares en el control glucémico en la Semana 18 en pacientes tratados con STEGLATRO en cada subgrupo de TFGe y también en la población general de pacientes.

STEGLATRO está contraindicado en pacientes que reciben diálisis [consulte *Contraindicaciones (4)*].

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con TFGe ≥ 45 ml/min/1.73 m².

8.7 Insuficiencia Hepática

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

10 SOBREDOSIS

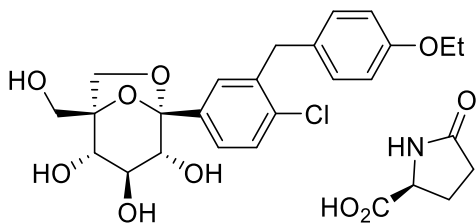
En el caso de una sobredosis con STEGLATRO, comuníquese con el Centro de Toxicología (Poison Control Center). Emplee las medidas de apoyo habituales según lo indique el estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de ertugliflozin mediante hemodiálisis.

11 DESCRIPCIÓN

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

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

La estructura química es:



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

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

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

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

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

12.2 Farmacodinámica

Excreción Urinaria de Glucosa y Volumen Urinario

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

Electrofisiología Cardíaca

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

12.3 Farmacocinética

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

Absorción

Después de la administración oral de una dosis única de 5 mg y 15 mg de ertugliflozin, las concentraciones plasmáticas máximas de ertugliflozin (mediana de $T_{máx}$) se producen en 1 hora después de la dosis en ayunas. La $C_{máx}$ en plasma y el AUC de ertugliflozin aumentan en forma proporcional a la dosis después de dosis únicas de 0.5 mg (0.1 veces la menor dosis recomendada) a 300 mg (20 veces la dosis máxima recomendada) y después de múltiples dosis de 1 mg (0.2 veces la menor dosis recomendada) a 100 mg (6.7 veces la dosis más alta recomendada). La biodisponibilidad oral absoluta de ertugliflozin después de la administración de una dosis de 15 mg es, aproximadamente, del 100 %.

Efecto de los Alimentos

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

Distribución

La media del volumen de distribución en equilibrio estacionario de ertugliflozin tras una dosis intravenosa es de 85.5 l. La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozin es del 93.6 % y es independiente de las concentraciones plasmáticas de ertugliflozin. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada de

manera significativa en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La razón de concentración de sangre a plasma de ertugliflozin es 0.66.

Eliminación

Metabolismo

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

Excreción

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

Poblaciones Específicas

Pacientes con Insuficiencia Renal

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

Pacientes con Deterioro de la Función Hepática

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

Efectos de la Edad, el Peso Corporal, el Sexo y la Raza

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

Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas

Evaluación In Vitro de Interacciones Farmacológicas

En estudios *in vitro*, ertugliflozin y los glucurónidos de ertugliflozin no inhibieron las isoenzimas CYP450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ni 3A4 y no indujeron CYP 1A2, 2B6 ni 3A4. Ertugliflozin no fue un inhibidor de la CYP3A *in vitro* dependiente del tiempo. Ertugliflozin no inhibió UGT1A6, 1A9 ni 2B7 *in vitro* y fue un inhibidor débil (IC₅₀ >39 µM) de UGT1A1 y 1A4. Los glucurónidos de ertugliflozin no inhibieron UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 ni 2B7 *in vitro*. En general, es poco probable que ertugliflozin afecte la farmacocinética de fármacos que se eliminan por estas enzimas. La ertugliflozin es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de los transportadores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y no es un sustrato de transportadores de aniones orgánicos (OAT1 y OAT3), transportadores de cationes orgánicos (OCT1 y OCT2) o los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). La ertugliflozin o los glucurónidos de ertugliflozin no inhiben significativamente los

transportadores de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3, o los polipéptidos transportadores OATP1B1 y OATP1B3, en concentraciones clínicamente relevantes. En general, es poco probable que ertugliflozin afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados de manera concomitante que son sustratos de estos transportadores.

Evaluación In Vivo de Interacciones Farmacológicas

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

Figura 1: Efectos de otros Fármacos en la Farmacocinética de Ertugliflozin

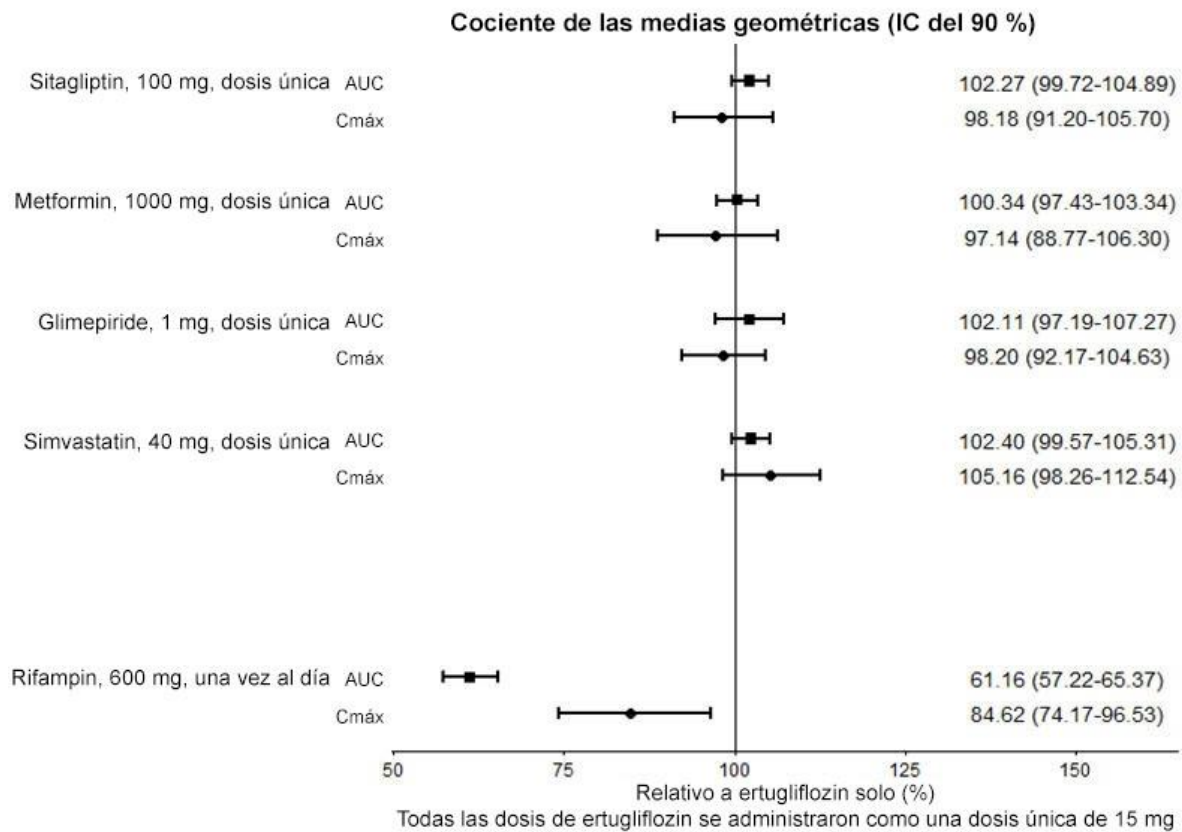
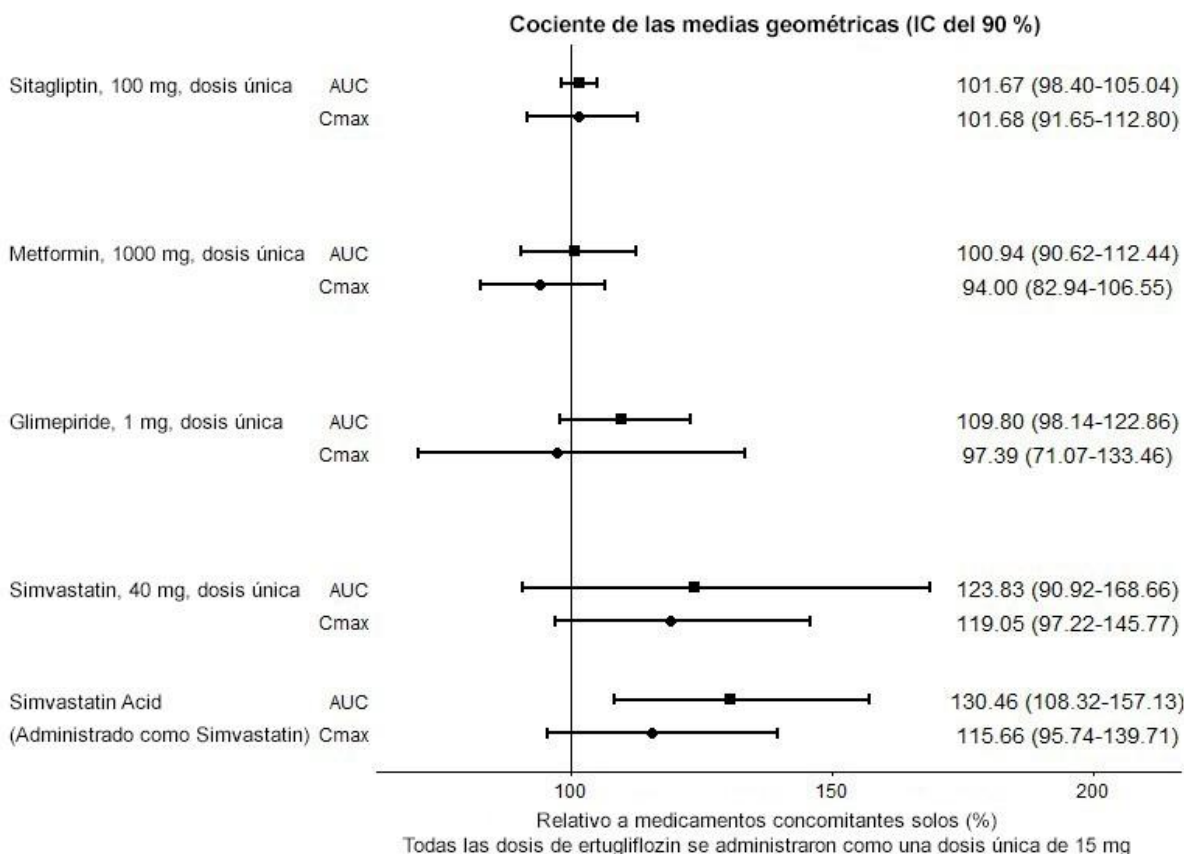


Figura 2: Efectos de Ertugliflozin en la Farmacocinética de Otros Fármacos



13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La carcinogenicidad se evaluó en ratones CD-1 y en ratas Sprague-Dawley. En el estudio en ratones, se administró ertugliflozin por vía oral en dosis de 5, 15 y 40 mg/kg/día durante un máximo de 97 semanas en machos y de 102 semanas en hembras. No hubo hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozin en dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces la exposición de la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD] de 15 mg/día en función del AUC). En el estudio en ratas, se administró ertugliflozin por vía oral en dosis de 1.5, 5 y 15 mg/kg/día durante un máximo de 92 semanas en hembras y 104 semanas en machos. Los hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozin incluyeron una mayor incidencia de feocromocitomas medulares suprarrenales (PCC) en ratas macho con dosis de 15 mg/kg/día. Aunque aún se desconoce el mecanismo molecular, este hallazgo puede estar relacionado con la malabsorción de carbohidratos que generan alteraciones de la homeostasis del calcio, lo que se ha 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 de la MRHD de 15 mg/día, en función del AUC).

Mutagénesis

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

Deterioro de la Fertilidad

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

la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 480 a 570 veces mayor que la exposición en seres humanos de sexo masculino y femenino, respectivamente, según la MRHD de 15 mg/día basada en las comparaciones del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos de Control Glucémico en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

STEGLATRO se ha estudiado como monoterapia y en combinación con metformin, sitagliptin, una sulfonilurea, insulina (con o sin metformin), metformin más sitagliptin, metformin más una sulfonilurea y en comparación con una sulfonilurea (glimepiride). STEGLATRO también se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada y diabetes mellitus tipo 2.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con STEGLATRO redujo la hemoglobina A1c (HbA1c) en comparación con el placebo. La reducción en la HbA1c fue, en general, similar en todos los subgrupos definidos por la edad, el sexo, la raza, la región geográfica; el valor inicial del índice de masa corporal (IMC) y la duración de la diabetes mellitus tipo 2.

Monoterapia

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

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

Tabla 4: Resultados en la Semana 26 de un Estudio de Monoterapia Controlado con Placebo de STEGLATRO en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2*

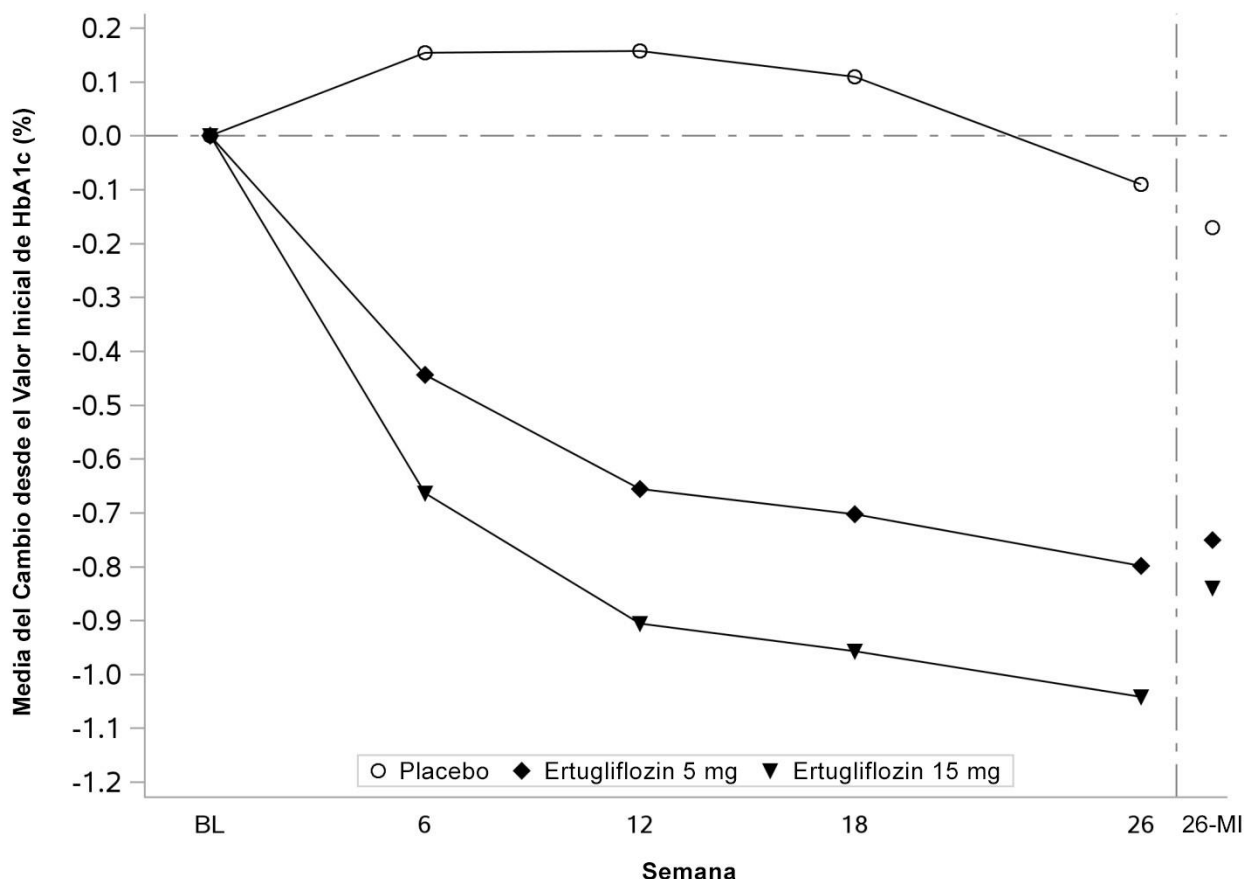
	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 153	N = 155	N = 151
Valor inicial (promedio)	8.1	8.2	8.4
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-0.2	-0.7	-0.8
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)
Pacientes [N (%)]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

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

- ‡ para placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.
- † Análisis por intención de tratar con ANCOVA, ajustado para el valor inicial, los antihiper glucémicos anteriores y la TFGe basal.
- ‡ p <0.001 en comparación con el placebo.

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

Figura 3: Cambio con el Tiempo de HbA1c (%) en un Estudio de 26 Semanas de Monoterapia Controlado con Placebo de STEGLATRO en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2*



	BL	6	12	18	26
Placebo (N)	153	137	124	105	89
Ertugliflozin 5 mg (N)	155	143	140	140	136
Ertugliflozin 15 mg (N)	151	144	142	134	123

* 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 faltantes de la Semana 26 imputados utilizando la imputación múltiple (26-MI) con una media igual a los valores iniciales del paciente (consulte la Tabla 4).

Terapia Combinada

Terapia Combinada Adyuvante con Metformin

Un total de 621 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían un control inadecuado (nivel de HbA1c de entre 7 % y 10.5 %) y que reciben monoterapia de metformin ($\geq 1,500$ mg/día durante ≥ 8 semanas), participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas, controlado con placebo (NCT02033889) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO en

combinación con metformin. Los pacientes ingresaron en un período de 2 semanas, ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg administrados una vez al día además de la continuación de la terapia con metformin de base.

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

Tabla 5: Resultados en la Semana 26 de un Estudio Controlado con Placebo de STEGLATRO en Combinación con Metformin en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2*

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

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

[†] Análisis por intención de tratar con ANCOVA, ajustado para el valor inicial, los antihiper glucémicos previos, el estado menopáusico y la TFGe basal.

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

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

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

Estudio con Control Activo en Comparación con Glimpiride como Terapia Combinada Adyuvante con Metformin

Un total de 1,326 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían un control inadecuado (nivel de HbA1c entre 7 % y 9 %) y que reciben monoterapia de metformin, participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 52 semanas, controlado con comparador activo (NCT01999218) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO en combinación con metformin. Estos pacientes que estaban recibiendo monoterapia con metformin (≥1,500 mg/día por ≥8 semanas), ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir glimepiride,

STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia con metformin de base. Glimепiride se inició en dosis de 1 mg/día y se aumentó gradualmente hasta una dosis máxima de 6 u 8 mg/día (dependiendo de la dosis máxima aprobada en cada país) o hasta una dosis máxima tolerada o una disminuida para evitar o manejar la hipoglucemia. La media de la dosis diaria de glimepiride fue de 3.0 mg.

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

Tabla 6: Resultados en la Semana 52 de un Estudio Controlado con Tratamiento Activo, para Comparar STEGLATRO con Glimепiride como Terapia Adyuvante en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 Controlada de Forma Inadecuada con Metformin*

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

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

[†] Análisis por intención de tratar con ANCOVA, ajustado para el valor inicial, los antihiperoglucémicos anteriores y la TFGe basal.

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

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

En Combinación con Sitagliptin frente a STEGLATRO Solo y Sitagliptin Solo, como Fármaco Adyuvante a Metformin

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

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

Terapia Combinada Adyuvante con Metformin y Sitagliptin

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

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

Tabla 7: Resultados en la Semana 26 de un Estudio Adyuvante de STEGLATRO en Combinación con Metformin y Sitagliptin en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2*

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

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la Semana 26, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en 10 %, 11 % y 7 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate se inició en el 16 %, 1 % y 2 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Las mediciones faltantes de la semana 26 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, la media de los cambios desde el inicio en la HbA1c fue -0.2 %, -0.8 % y -0.9 % para placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente.

[†] Análisis por intención de tratar con ANCOVA, ajustado para el valor inicial, los antihiper glucémicos anteriores y la TFGe basal.

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

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

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

Terapia Combinada Inicial con Sitagliptin

Un total de 291 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían un control inadecuado (nivel de HbA1c de entre 8 % y 10.5 %) de la dieta y el ejercicio participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de 26 semanas (NCT02226003) para evaluar la eficacia y la seguridad de STEGLATRO en combinación con sitagliptin. Estos pacientes, que no habían recibido ningún

tratamiento antihiper glucémico de base durante ≥ 8 semanas, ingresaron en un período de 2 semanas, ciego de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg, en combinación con sitagliptin (100 mg), una vez al día.

En la Semana 26, el tratamiento con STEGLATRO 5 mg y 15 mg en combinación con sitagliptin en dosis de 100 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con el placebo. STEGLATRO 5 mg y 15 mg en combinación con sitagliptin en dosis de 100 mg al día también hizo que una mayor proporción de pacientes alcanzaran un nivel de HbA1c $< 7\%$ y tuvieran mayores reducciones en la FPG en comparación con el placebo.

Terapia Combinada Adyuvante con Insulina (con o sin Metformin)

En un subestudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, sobre glucemia de 18 semanas de duración de VERTIS CV (eValuación de la eficacia y Seguridad de ERTugliflozin CardioVascular, NCT01986881, detalles del estudio, consulte 14.2), un total de 1065 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida con control glucémico inadecuado (HbA1c entre 7% y 10.5%) con terapia de base de insulina ≥ 20 unidades/día (59 % también con metformin $\geq 1,500$ mg/día) fueron aleatorizados para recibir tratamiento con placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg una vez al día.

En la Semana 18, el tratamiento con STEGLATRO 5 mg o 15 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con el placebo (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados en la Semana 18 de un Estudio Adyuvante de STEGLATRO en Combinación con Insulina (con o sin Metformin) en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2*

	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 346	N = 346	N = 367
Valor inicial (promedio)	8.4	8.4	8.4
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†] , EE)	-0.2 (0.05)	-0.7 (0.05)	-0.7 (0.05)
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-0.5 [‡] (-0.6, -0.4)	-0.5 [‡] (-0.7, -0.4)
Pacientes [N (%)] con HbA1c $< 7\%$[§]	37 (10.7)	79 (22.8)	81 (22.1)
FPG (mg/dl)	N = 343	N = 346	N = 368
Valor inicial (promedio)	167.4	173.8	175.4
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†] , EE)	-6.3 (2.91)	-25.6 (2.90)	-29.8 (2.86)
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-19.2 [‡] (-26.8, -11.6)	-23.4 [‡] (-30.9, -16.0)

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la Semana 18, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en el 10 %, 9 % y 12 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate se inició en el 12 %, 7 % y 6 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Los resultados incluyen mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Antes de la Semana 18, el medicamento antidiabético de base se mantuvo estable. Las mediciones faltantes de la Semana 18 se imputaron utilizando imputación múltiple con una media igual a los valores iniciales del paciente (análisis de Retorno a los Niveles Iniciales).

[†] Análisis por intención de tratar con ANCOVA, ajustado para el valor inicial, el estrato de insulina y la TFGe inicial.

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

[§] Valores faltantes imputados como que no cumplen con el criterio de $< 7\%$.

EE: error estándar.

La media del peso corporal inicial fue 93.3 kg, 93.8 kg y 92.1 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio hasta la Semana 18 fue -0.2 kg, -1.6 kg y -1.9 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue -1.4 kg (-1.9, -0.9) y para STEGLATRO 15 mg fue -1.6 kg (-2.1, -1.1).

La presión arterial sistólica media al inicio fue 134.0 mmHg, 135.6 mmHg y 133.7 mmHg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio hasta la Semana 18 fue 0.7 mmHg, -2.2 mmHg y -1.7 mmHg en los grupos de placebo,

STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue -2.9 mmHg (-4.9, -1.0) y para STEGLATRO 15 mg fue -2.5 mmHg (-4.4, -0.5).

Terapia Combinada Adyuvante con Metformin y una Sulfonilurea

En un subestudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, sobre glucemia de 18 semanas de duración de VERTIS CV (NCT01986881, detalles del estudio, consulte 14.2), un total de 330 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida con control glucémico inadecuado (HbA1c entre 7 % y 10.5 %) con terapia de base de metformin $\geq 1,500$ mg/día y una sulfonilurea (SU) fueron aleatorizados para recibir tratamiento con placebo, STEGLATRO 5 mg o STEGLATRO 15 mg una vez al día.

En la Semana 18, el tratamiento con STEGLATRO 5 mg o 15 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con el placebo (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados en la Semana 18 de un Estudio Adyuvante de STEGLATRO en Combinación con Metformin y SU en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2*

	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 116	N = 99	N = 113
Valor inicial (promedio)	8.3	8.4	8.3
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†] , EE)	-0.3 (0.08)	-0.8 (0.09)	-0.9 (0.08)
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-0.6 [‡] (-0.8, -0.3)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %[§]	17 (14.7)	39 (39.4)	38 (33.6)
FPG (mg/dl)	N = 117	N = 99	N = 113
Valor inicial (promedio)	177.3	183.5	174.0
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†] , EE)	-3.5 (3.65)	-31.3 (3.87)	-33.0 (3.67)
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95 %)		-27.9 [‡] (-37.8, -17.9)	-29.5 [‡] (-39.0, -19.9)

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la Semana 18, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en el 9 %, 8 % y 6 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate se inició en el 10 %, 7 % y 3 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. Los resultados incluyen mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Las mediciones faltantes de la Semana 18 se imputaron utilizando imputación múltiple con una media igual a los valores iniciales del paciente (análisis de Retorno a los Niveles Iniciales).

[†] Análisis por intención de tratar con ANCOVA, ajustado para el valor inicial y la TFGe basal.

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

[§] Valores faltantes imputados como que no cumplen con el criterio de <7 %.

EE: error estándar

La media del peso corporal inicial fue 90.5 kg, 92.1 kg y 92.9 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio hasta la Semana 18 fue -0.6 kg, -2.0 kg y -2.2 kg en los grupos de placebo, STEGLATRO 5 mg y STEGLATRO 15 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) para STEGLATRO 5 mg fue -1.4 kg (-2.2, -0.7) y para STEGLATRO 15 mg fue -1.6 kg (-2.3, -0.9).

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada y Diabetes Mellitus Tipo 2

Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas

La eficacia de STEGLATRO se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (NCT01986855) de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (468 pacientes con TFGe ≥ 30 a <60 ml/min/1.73 m²). En este estudio, 202 pacientes expuestos a STEGLATRO (5 mg o 15 mg) tuvieron una TFGe de entre 45 y 60 ml/min/1.73 m² y 111 pacientes expuestos a STEGLATRO (5 mg o 15 mg) tuvieron una TFGe entre 30 y 45 ml/min/1.73 m². La media de la duración de la diabetes para la población del estudio fue de aproximadamente 14 años y la mayoría de

los pacientes estaban recibiendo insulina de base (55.9 %) y/o sulfonilurea (40.3 %) de la terapia. Aproximadamente el 50 % tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca.

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

14.2 Resultados Cardiovasculares en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular Establecida

El efecto de STEGLATRO con respecto al riesgo cardiovascular en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida se evaluó en el estudio VERTIS CV (NCT01986881), un ensayo multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y determinado por eventos. El estudio comparó el riesgo de experimentar un evento cardiovascular adverso mayor (MACE) entre STEGLATRO y el placebo cuando estos se agregaron a los tratamientos del estándar de atención para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y se usaron de manera concomitante con estos.

Un total de 8,246 pacientes fueron aleatorizados (placebo N = 2747, STEGLATRO 5 mg N = 2752, STEGLATRO 15 mg N = 2747) y se les realizó un seguimiento durante un promedio de 3 años. La población era 88 % Caucásica, 6 % Asiática y 3 % Negra. La edad media fue de 64 años, y alrededor del 70 % eran hombres.

Todos los pacientes del estudio tenían diabetes mellitus tipo 2 controlada inadecuadamente al inicio (HbA1c mayor o igual que 7%). La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 13 años, la HbA1c media al inicio fue de 8.2 % y la TFGe media fue de 76 ml/min/1.73 m². Al inicio, los pacientes fueron tratados con uno (32 %) o más (67 %) medicamentos antidiabéticos, incluidas biguanidas (metformin) (76 %), insulina (47 %), sulfonilureas (41 %), inhibidores de la DPP-4 (11 %) y agonistas del receptor de GLP-1 (3 %).

Casi todos los pacientes (99 %) tenían la enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida al inicio, incluidos: antecedentes documentados de arteriopatía coronaria (76 %), enfermedad cerebrovascular (23 %) o arteriopatía periférica (19 %). Aproximadamente el 24 % de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC). Al inicio, la presión arterial sistólica media fue de 133 mmHg, la presión arterial diastólica media fue de 77 mmHg, la LDL media fue de 89 mg/dl y la HDL media fue de 44 mg/dl. Al inicio, alrededor del 81 % de los pacientes fueron tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina, 69 % con betabloqueantes, 43 % con diuréticos, 82 % con estatinas, 4 % con ezetimiba y 89% con agentes antiplaquetarios.

El criterio de valoración principal en VERTIS CV fue el tiempo hasta la primera aparición de un evento cardíaco adverso mayor (MACE). Un evento cardiovascular adverso importante se definió como el acontecimiento de una muerte cardiovascular o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un accidente cerebrovascular no mortal. El plan de análisis estadístico especificó previamente que las dosis de 5 y 15 mg se combinarían para el análisis. Se utilizó el modelo de Cox de riesgos proporcionales para evaluar la no inferioridad frente al margen de riesgo especificado previamente de 1.3 para el índice de riesgos de MACE. El error de tipo 1 se controló a través de múltiples pruebas usando una estrategia de prueba jerárquica.

La tasa de incidencia de MACE fue similar entre los pacientes tratados con STEGLATRO y los pacientes tratados con placebo. El índice de riesgos estimado de los MACE asociados con STEGLATRO en relación con el placebo fue 0.97 con un intervalo de confianza del 95.6 % (0.85; 1.11). El límite superior de este intervalo de confianza excluyó un riesgo superior a 1.3 (Tabla 10). Los resultados para las dosis individuales de 5 mg y 15 mg fueron congruentes con los resultados para el grupo de dosis combinada.

Tabla 10: Análisis de MACE y sus Componentes del Estudio VERTIS-CV*

Criterio de Valoración [†]	Placebo (N=2747)		STEGLATRO (N = 5499)		Índice de Riesgos Frente a Placebo (Intervalo de confianza) [‡]
	N (%)	Tasa de Eventos (cada 100 personas-año)	N (%)	Tasa de Eventos (cada 100 personas-año)	
MACE (muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) Compuesto	327 (11.9)	4.0	653 (11.9)	3.9	0.97 (0.85, 1.11)
Componentes del Criterio de Valoración Compuesto					
IM No Mortal	148 (5.4)	1.6	310 (5.6)	1.7	1.04 (0.86, 1.27)
Accidente Cerebrovascular No Mortal	78 (2.8)	0.8	157 (2.9)	0.8	1.00 (0.76, 1.32)
Muerte CV	184 (6.7)	1.9	341 (6.2)	1.8	0.92 (0.77, 1.11)

N = Número de pacientes, IC = Intervalo de confianza, CV = Cardiovascular, IM = Infarto de miocardio.

* Conjunto de análisis por intención de tratar.

[†] Los MACE se evaluaron en sujetos que tomaron al menos una dosis del medicamento del estudio y, en el caso de los sujetos que interrumpieron el medicamento del estudio antes del final del estudio, se censuraron los eventos que ocurrieron más de 365 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Se evaluaron otros criterios de valoración usando todos los sujetos aleatorizados y eventos que ocurrieron en cualquier momento después de la primera dosis del medicamento del estudio hasta la fecha del último contacto. Se analizó la cantidad total de primeros eventos en cada criterio de valoración.

[‡] El ritmo cardíaco y el IC se basan en el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales, estratificado por cohortes. Para MACE, se presenta un IC del 95.6 %; para otros criterios de valoración, se presenta un IC del 95 %.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de STEGLATRO (ertugliflozin) están disponibles de la siguiente manera:

Concentración	Descripción	Presentación	NDC
comprimidos de 5 mg	de color rosa, de forma triangular, biconvexos, grabados con "701" en una de las caras y con la otra cara lisa	Frascos de dosis individual de 30	0006-5363-03
		Frascos de dosis individuales de 90	0006-5363-06
		Frascos a granel de 500	0006-5363-07
comprimidos de 15 mg	de color rojo, de forma triangular, biconvexos, grabados con "702" en una de las caras y con la otra cara lisa	Frascos de dosis individual de 30	0006-5364-03
		Frascos de dosis individuales de 90	0006-5364-06
		Frascos a granel de 500	0006-5364-07

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) [consulte la definición de Temperatura Ambiente Controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)]. Proteja de la humedad. Almacene en un lugar seco.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

Cetoacidosis

Informe a los pacientes que la cetoacidosis es una afección grave potencialmente mortal y que hubo casos de cetoacidosis durante el uso de STEGLATRO, algunas veces asociados con enfermedad o cirugía, entre otros factores de riesgo. Se debe educar a los pacientes para controlar las cetonas (cuando sea posible) si ocurren síntomas indicativos de cetoacidosis, incluso si la glucosa en sangre no está elevada. Si se presentan síntomas de cetoacidosis (que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio y dificultad para respirar), indique a los pacientes que interrumpan STEGLATRO y que busquen asesoría médica de inmediato [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Amputación

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de amputaciones. Asesore a los pacientes sobre la importancia de recibir atención preventiva de rutina en 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 orientación médica de inmediato si tienen dichos signos o síntomas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Depleción de Volumen

Informe a los pacientes que puede producirse una hipotensión sintomática con STEGLATRO y aconséjeles que se comuniquen con su médico si presentan dichos síntomas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*]. Informe a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y aconséjeles que beban una cantidad adecuada de líquidos.

Infecciones Urinarias Graves

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

Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina

Informe a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia puede aumentar con STEGLATRO cuando se agrega a la insulina o a un secretagogo de insulina y que puede ser necesaria una dosis más baja de insulina o de secretagogos de insulina a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Fascitis Necrosante del Perineo (Gangrena de Fournier)

Informe a los pacientes que hubo casos de infecciones necrosantes del perineo (Gangrena de Fournier) con los inhibidores del SGLT2. Asesore a los pacientes para que busquen atención médica de inmediato si tienen dolor o sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o del área de los genitales hacia el recto, junto con una fiebre por encima de 100.4 °F o malestar general [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6)*].

Infecciones Micóticas Genitales en Mujeres (p. ej., Vulvovaginitis)

Informe a las pacientes que puede producirse una candidiasis vaginal y proporcíoneles información sobre los signos y síntomas de la candidiasis vaginal. Asesórelos sobre las opciones de tratamiento y sobre cuándo buscar orientación médica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7)*].

Infecciones Micóticas Genitales en Hombres (p. ej., Balanitis o Balanopostitis)

Informe a los pacientes de sexo masculino de la posibilidad de que se produzcan candidiasis en el pene (p. ej., balanitis o balanopostitis), especialmente en el caso de los hombres no circuncidados. Bríndeles información sobre los signos y síntomas de la balanitis y balanopostitis (erupción o enrojecimiento del glande o del prepucio). Asesórelos sobre las opciones de tratamiento y sobre cuándo buscar orientación médica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7)*].

Toxicidad Fetal

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

Lactancia

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

Pruebas de Laboratorio

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

Dosis Omitida

Se instruirá a los pacientes a tomar STEGLATRO solo según lo recetado. Si se omite una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde el mismo día de la dosis omitida. Aconseje a los pacientes que no dupliquen su siguiente dosis.

Fabricado para: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

Para obtener información de patentes: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2017-2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk8835-t-2205r006

US-STE-01628