

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar STEGLUJAN en forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para STEGLUJAN.

STEGLUJAN™ (ertugliflozin and sitagliptin) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2017

----- **CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES** -----

Advertencias y precauciones

Fascitis necrosante del perineo (5.9) 10/2018

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

STEGLUJAN es una combinación de ertugliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que se indica como adjunto a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con ertugliflozina y sitagliptina es apropiado. (1)

Limitaciones de uso:

- No está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni para la cetoacidosis diabética. (1)
- No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. (1, 5.1)

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

- La dosis inicial recomendada es de 5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día, tomada por la mañana, con o sin alimentos. (2.1)
- Aumente la dosis a 15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día en aquellos que toleran STEGLUJAN y que necesitan de un control glucémico adicional. (2.1)
- Evalúe la función renal antes de iniciar STEGLUJAN y periódicamente en lo sucesivo (2.2):
 - No use en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por debajo de los 30 ml/min/1.73 m².
 - El inicio no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m².
 - El uso continuado no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m².

----- **FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES** -----

Comprimidos:

- Ertugliflozina 5 mg y sitagliptina 100 mg (3)
- Ertugliflozina 15 mg y sitagliptina 100 mg (3)

----- **CONTRAINDICACIONES** -----

- Insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal o diálisis. (4, 5.4)
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a la sitagliptina, por ejemplo, anafilaxia o angioedema. (4, 5.10, 6.2)
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a ertugliflozina. (4)

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

- Pancreatitis: Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de casos de pancreatitis aguda en pacientes que toman sitagliptina, incluida la pancreatitis necrosante o hemorrágica mortal y no mortal. Si se sospecha pancreatitis, suspenda inmediatamente. (5.1)
- Hipotensión: Puede ocurrir particularmente en pacientes con deterioro de la función renal, las personas de edad avanzada o en pacientes que reciben diuréticos. Antes del inicio, evalúe y corrija el estado del volumen. Monitoree para detectar signos y síntomas durante la terapia. (5.2)
- 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 la cetoacidosis. Es posible que los pacientes necesiten monitoreo y la discontinuación del tratamiento en situaciones clínicas conocidas por causar predisposición a la cetoacidosis. (5.3)

- Lesión renal aguda y deterioro de la función renal: Se debe considerar la discontinuación temporal en el contexto de la ingesta oral reducida o de pérdidas de líquido. Si se produce una lesión renal aguda, interrumpa de inmediato y trate. Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de insuficiencia renal aguda en pacientes que toman sitagliptina, que en algunos casos requirió diálisis. 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)
- Insuficiencia cardíaca: Se ha observado insuficiencia cardíaca con otros dos miembros de la clase del inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Considere los riesgos y beneficios en pacientes que tienen factores de riesgo conocidos de insuficiencia cardíaca. Controle a los pacientes para detectar signos y síntomas. (5.7)
- 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. (5.8)
- 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. (5.9)
- Infecciones micóticas genitales: Se deben monitorear y tratar si se indica. (5.10)
- Hipersensibilidad: Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de reacciones graves de alergia e hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, como anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas incluido el síndrome de Stevens-Johnson. En esos casos, suspenda de inmediato, evalúe otras posibles causas, establezca un monitoreo y tratamiento adecuados e inicie un tratamiento alternativo para la diabetes. (5.11)
- Aumento de C-LDL: Se debe monitorear y tratar de forma adecuada. (5.12)
- Artralgia inhabilitante y grave: Se ha informado artralgia inhabilitante y grave en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. Considérela como una posible causa de dolor articular grave y suspenda el fármaco, si corresponde. (5.13)
- Penfigoide: Se han informado casos de penfigoide ampolloso posteriores a la comercialización que requirieron la hospitalización de pacientes que estaban recibiendo tratamiento con inhibidores de la DPP-4. Dígalas a los pacientes que informen la presencia de ampollas o erosiones en la piel. Ante una sospecha de penfigoide ampolloso, suspenda. (5.14)

----- **REACCIONES ADVERSAS** -----

- Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con ertugliflozina (incidencia ≥ 5 %) fueron infecciones micóticas genitales en mujeres. (6.1)
- La mayoría de las reacciones adversas frecuentes asociadas con sitagliptina (incidencia ≥ 5 %): infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y dolor de cabeza. En los estudios de adición de la sulfonilurea y de la insulina, también se informó más comúnmente hipoglucemia en pacientes tratados con sitagliptina en comparación con placebo. (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.

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

- Embarazo: Asesorar a las mujeres de los posibles riesgos para un feto en especial durante el segundo y tercer trimestre. (8.1)
- Lactancia: La lactancia no se recomienda. (8.2)
- Pacientes geriátricos: Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular reducido. (5.2, 8.5)
- Insuficiencia renal: Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular y función renal reducidos. (5.2, 5.4, 8.6)

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

Revisado: 10/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**
 - 2.1 Dosificación recomendada
 - 2.2 Pacientes con insuficiencia renal
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Pancreatitis
 - 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 extremidades inferiores
 - 5.7 Insuficiencia cardíaca
 - 5.8 Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
 - 5.9 Fascitis necrosante del perineo
 - 5.10 Infecciones micóticas genitales
 - 5.11 Reacciones de hipersensibilidad
 - 5.12 Se observaron aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)
 - 5.13 Artralgia inhabilitante y grave
 - 5.14 Penfigoide ampoloso
 - 5.15 Resultados macrovasculares
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 7.1 Uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
 - 7.2 Prueba de glucosa en orina con resultado positivo
 - 7.3 Interferencia con el análisis 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)
 - 7.4 Digoxina

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, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción general de estudios clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- 14.2 En combinación con sitagliptina frente a ertugliflozina sola y sitagliptina sola, como fármaco de adición a metformina
- 14.3 Ertugliflozina como terapia combinada de adición con metformina y sitagliptina
- 14.4 Terapia combinada inicial de ertugliflozina y sitagliptina

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.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

STEGLUJAN™ está indicado como un adjunto a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando sea apropiado el tratamiento con ertugliflozina y sitagliptina.

Limitaciones de uso

STEGLUJAN no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

STEGLUJAN no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis al utilizar STEGLUJAN. [*Consulte Advertencias y precauciones (5.1).*]

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

- La dosis inicial recomendada de STEGLUJAN es de 5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día, tomada por la mañana, con o sin alimentos. En los pacientes que toleran STEGLUJAN, la dosis puede aumentarse a una dosis máxima recomendada de 15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día si es necesario realizar un control glucémico adicional.
- En el caso de los pacientes tratados con ertugliflozina que están siendo cambiados al STEGLUJAN, la dosis de ertugliflozina puede mantenerse.
- En los pacientes con depleción de volumen, se debe corregir esta afección antes de iniciar STEGLUJAN [*consulte Advertencias y precauciones (5.2).*]

2.2 Pacientes con insuficiencia renal

- Evalúe la función renal antes de iniciar STEGLUJAN y periódicamente de ahí en adelante [*consulte Advertencias y precauciones (5.4).*]
- El uso de STEGLUJAN está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/min/1.73 m² [*consulte Contraindicaciones (4).*]
- El inicio de STEGLUJAN no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 ml/minuto/1.73 m² a menos de 60 ml/minuto/1.73 m² [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6).*]
- El uso continuado de STEGLUJAN no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m².
- No es necesario ajustar la dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- STEGLUJAN 5 mg/100 mg: ertugliflozin 5 mg y sitagliptin 100 mg en comprimidos son de color beige, con forma de almendra, marcados con “554” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- STEGLUJAN 15 mg/100 mg: ertugliflozina 15 mg y sitagliptina 100 mg en comprimidos son de color marrón, con forma de almendra, marcados con “555” en una de las caras y con la otra cara lisa.

4 CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) o diálisis [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6).*]
- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a la sitagliptina, como anafilaxia o angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.11) y Reacciones adversas (6.2).*]
- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a ertugliflozina.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pancreatitis

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de casos de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis necrosante o hemorrágica mortal y no mortal, en pacientes que toman sitagliptina, un componente de STEGLUJAN. Después del inicio de STEGLUJAN, los pacientes deben estar bajo minuciosa observación para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha una pancreatitis, STEGLUJAN debe suspenderse de inmediato y debe iniciarse un control adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis al utilizar STEGLUJAN.

5.2 Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, causa contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede producirse hipotensión sintomática después de iniciar STEGLUJAN [*consulte Reacciones adversas (6.1)*] especialmente en pacientes con deterioro de la función renal (eGFR menor que 60 ml/min/1.73 m²) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*], pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), en pacientes con presión arterial sistólica baja y en pacientes que reciben diuréticos. Antes de iniciar STEGLUJAN, 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 medicamentos que contienen 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 el comparador. Los casos mortales de cetoacidosis se han informado en pacientes que toman medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2. STEGLUJAN no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [*véase Indicaciones y uso (1)*].

Los pacientes tratados con STEGLUJAN 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 STEGLUJAN puede estar presente incluso si los niveles de glucosa en sangre son menores a 250 mg/dl. Si se sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir STEGLUJAN, se debe evaluar al paciente y se debe instituir el tratamiento de inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina, líquidos y reemplazo de carbohidratos.

En muchos de los casos informados y particularmente en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no se reconoció de inmediato y la institución del tratamiento se retrasó debido a que los niveles de glucosa en sangre estuvieron por debajo de aquellos generalmente previstos para la cetoacidosis diabética (a menudo, menos de 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 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 STEGLUJAN, 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, abuso de drogas y alcohol. En los pacientes tratados con STEGLUJAN considere el monitoreo para detectar cetoacidosis e interrumpir de manera temporal STEGLUJAN 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

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

Antes de iniciar STEGLUJAN, se deben tener en cuenta los factores que pueden predisponer a los pacientes a sufrir una lesión renal aguda, incluidos hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, los inhibidores de la ACE, los ARB, AINE). Se debe considerar la interrupción temporal de STEGLUJAN 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); se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión renal aguda. Si se produce una lesión renal aguda, interrumpa de inmediato STEGLUJAN y trate.

Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, aumenta la creatinina sérica y disminuye la eGFR. Los pacientes con deterioro renal moderado (eGFR de 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m²) pueden ser más susceptibles a estos cambios. Las anomalías en la función renal pueden ocurrir después de iniciar STEGLUJAN [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Debe evaluarse la función renal antes de iniciar STEGLUJAN y periódicamente en lo sucesivo. El uso de STEGLUJAN no se recomienda cuando la eGFR está persistentemente entre 30 y menos que 60 ml/min/1.73 m² y está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/min/1.73 m² [*Consulte Dosis y administración (2.2), Contraindicaciones (4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Se han presentado informes posteriores a la comercialización con sitagliptina acerca del empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda, que en algunos casos requirió diálisis. Un subconjunto de estos informes abarcaba pacientes con insuficiencia renal, a algunos de los cuales se les habían recetado dosis inadecuadas de sitagliptina. Se observó un retorno a los niveles iniciales de insuficiencia renal con un tratamiento de apoyo y la discontinuación de los posibles agentes causantes. Se debe considerar la posibilidad de reiniciar STEGLUJAN con cuidado si se estima probable que otra etiología haya precipitado el empeoramiento agudo de la función renal.

No se ha encontrado que sitagliptina sea nefrotóxica en estudios preclínicos en dosis clínicamente importantes, ni tampoco en ensayos clínicos.

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 de 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 STEGLUJAN, 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 STEGLUJAN 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 STEGLUJAN si estas complicaciones ocurren.

5.7 Insuficiencia cardíaca

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y la insuficiencia cardíaca en ensayos de resultados cardiovasculares en otros dos miembros de la clase del inhibidor de DPP-4. Estos ensayos evaluaron los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Considere los riesgos y beneficios de STEGLUJAN antes del inicio del tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, por ejemplo, quienes tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y observe a estos pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante la terapia. Informe a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y dígalos que informen de inmediato dichos síntomas. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, evalúe y controle de acuerdo a los estándares de atención actuales y considere discontinuar el uso de STEGLUJAN.

5.8 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. Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Cuando la sitagliptina, un componente de STEGLUJAN, se utilizó en combinación con una sulfonilurea o con insulina, medicamentos que se sabe causan hipoglucemia, la incidencia de hipoglucemia aumentó sobre la del placebo utilizado en combinación con una sulfonilurea o con 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 STEGLUJAN.

5.9 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 STEGLUJAN 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 STEGLUJAN, controle de cerca los niveles de glucosa en sangre y proporcione una terapia alternativa adecuada para el control glucémico.

5.10 Infecciones micóticas genitales

Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, 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.

5.11 Reacciones de hipersensibilidad

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de STEGLUJAN. Estas reacciones abarcaron anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se presentó entre los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y se presentaron algunos informes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda STEGLUJAN, evalúe otras causas posibles del evento y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes. [*Consulte Reacciones adversas (6.2)*].

También se informó angioedema con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de la DPP-4 debido a que se desconoce si dichos pacientes tendrán una predisposición a padecer angioedema con STEGLUJAN.

5.12 Se observaron aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

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

5.13 Artralgia inhabilitante y grave

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de la artralgia inhabilitante y grave en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego de iniciar la terapia farmacológica varió desde un día hasta años. Los pacientes experimentaron un alivio de los síntomas al momento de suspender el medicamento. Un subgrupo de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar el mismo fármaco o un inhibidor de la DPP-4 diferente. Considere a los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa de dolor articular grave y suspenda el fármaco si corresponde.

5.14 Penfigoide ampolloso

Se han informado casos de penfigoide ampolloso posteriores a la comercialización que requirieron la hospitalización con el uso de inhibidores de la DPP-4. En los casos informados, por lo general, los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la discontinuación del inhibidor de la DPP-4. Dígalos a los pacientes que informen la presencia de ampollas o erosiones en la piel durante el tratamiento con STEGLUJAN. Ante una sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con STEGLUJAN se debe suspender y considerar la derivación del paciente a un dermatólogo para que reciba un diagnóstico y el tratamiento adecuado.

5.15 Resultados macrovasculares

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Pancreatitis [*consulte 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)*]
- Insuficiencia cardíaca [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Infecciones micóticas genitales [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Reacciones de hipersensibilidad, [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]
- Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) [*consulte Advertencias y precauciones (5.12)*]
- Artralgia inhabilitante y grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.13)*]
- Penfigoide ampolloso [*consulte Advertencias y precauciones (5.14)*]

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 sitagliptina

La seguridad de ertugliflozina y sitagliptina administradas de manera concomitante se ha evaluado en 990 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en tres estudios; un estudio factorial de ertugliflozina de 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg una vez al día en comparación con los componentes individuales, un estudio controlado con placebo de ertugliflozina

de 5 mg o 15 mg como terapia complementaria a sitagliptina 100 mg y metformina, una vez al día y un estudio controlado con placebo de la terapia inicial con ertugliflozina 5 mg o 15 mg una vez al día en combinación con sitagliptina 100 mg una vez al día [consulte Estudios clínicos (14)]. La incidencia y el tipo de reacciones adversas en estos tres estudios fueron similares a las reacciones adversas vistas con ertugliflozina y se describen a continuación 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 m²) 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 ≥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 [†]	3.0 %	9.1 %	12.2 %
Infecciones micóticas genitales en hombres [†]	0.4 %	3.7 %	4.2 %
Infección del tracto urinario [§]	3.9 %	4.0 %	4.1 %
Dolor de cabeza	2.3 %	3.5 %	2.9 %
Prurito vaginal [¶]	0.4 %	2.8 %	2.4 %
Orinar con más frecuencia [#]	1.0 %	2.7 %	2.4 %
Nasofaringitis	2.3 %	2.5 %	2.0 %
Dolor de espalda	2.3 %	1.7 %	2.5 %
Disminución de peso	1.0 %	1.2 %	2.4 %
Sed ^p	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 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), 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 m²). En pacientes con deterioro moderado de la función renal, las reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (p. ej., deshidratación, mareos posturales, presíncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) se informaron en 0 %, 4.4 % y 1.9 % de los pacientes tratados con placebo, 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 promedio. En un estudio en pacientes con deterioro renal moderado, se observó que estos hallazgos anormales de laboratorio se revirtieron después de la discontinuación del tratamiento [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)*].

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

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

Las reacciones adversas renales relacionadas (p. ej., lesión renal aguda, deterioro renal, insuficiencia prerrenal aguda) pueden producirse en pacientes tratados con ertugliflozina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada, donde la incidencia de reacciones adversas renales relacionadas fue de 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 15 mg de ertugliflozina.

Hipoglucemia

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

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

Estudio factorial con sitagliptina como terapia combinada de adición con metformina (26 semanas)		Ertugliflozina 5 mg + sitagliptina (N = 243)	Ertugliflozina 15 mg + sitagliptina (N = 244)
En general, [N (%)]		13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]		0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia combinada de adición con metformina y sitagliptina (26 semanas)	Placebo (N=153)	Ertugliflozina 5 mg (N = 156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 153)
En general, [N (%)]	5 (3.3)	7 (4.5)	3 (2.0)
Grave [N (%)]	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
Terapia combinada inicial con sitagliptina (26 semanas)	Placebo (N=97)	Ertugliflozina 5 mg + sitagliptina (N = 98)	Ertugliflozina 15 mg + sitagliptina (N = 96)
En general, [N (%)]	1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)

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

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

Infecciones micóticas genitales

En el grupo de tres ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección genital fúngica, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, 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 las pacientes tratadas 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 (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 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.

Sitagliptina

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han informado en estudios clínicos con sitagliptina: infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, diarrea. Además, en un estudio de sitagliptina como terapia combinada de adición a la metformina y rosiglitazona, se observó edema periférico con una mayor incidencia que con el placebo.

En un análisis en conjunto de dos estudios de monoterapia, la adición del estudio de metformina y la adición del estudio de pioglitazona, la incidencia total de las reacciones adversas de hipoglucemia fue del 1.2 % en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y del 0.9 % en pacientes tratados con placebo. En los estudios de adición de la sulfonilurea y de la insulina, también se informó más comúnmente hipoglucemia en pacientes tratados con sitagliptina en comparación con placebo. En el estudio de adición a glimepirida (+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 12.2 % en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg y 1.8 % en los pacientes tratados con placebo. En el estudio de adición a insulina (+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 15.5 % en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg y 7.8 % en los pacientes tratados con placebo. En todos los

estudios, las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición simultánea de glucosa sanguínea aunque la mayoría de los informes (74%) de hipoglucemia se acompañaron con una medición de glucemia ≤ 70 mg/dl.

En un análisis en conjunto de 19 ensayos clínicos a doble ciego que incluyeron datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N = 5,429) o control correspondiente (activo o placebo) (N = 4,817), la incidencia de pancreatitis aguda no adjudicada fue 0.1 por 100 años-paciente en cada grupo (4 pacientes con un episodio en 4,708 años-paciente para sitagliptina y 4 pacientes con un episodio en 3,942 años-paciente para el control).

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 (5.12)*].

Aumentos en la hemoglobina

En el grupo de los tres ensayos controlados con placebo, los cambios promedio (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 promedio fue de 13.90 a 14.00 g/dl en todos los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.0 %, 0.2 % y 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, 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 promedio (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 ertugliflozina 5 mg y 0.26 mg/dl (8.5 %) con ertugliflozina 15 mg. El rango de fosfato sérico basal promedio fue de 3.53 a 3.54 mg/dl en todos los grupos de tratamiento. En un ensayo clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el inicio en la semana 26 en el fosfato sérico fueron -0.01 mg/dl (0.8 %) con placebo, 0.29 mg/dl (9.7 %) con ertugliflozina 5 mg y 0.24 mg/dl (7.8 %) con ertugliflozina 15 mg.

Sitagliptina

En los diferentes estudios clínicos, la incidencia de las reacciones adversas en el laboratorio fue similar en los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observó un pequeño aumento del recuento de glóbulos blancos (WBC [por sus siglas en inglés], leucocitos) debido a un aumento de neutrófilos. Este aumento en el recuento de glóbulos blancos (de aproximadamente 200 células/microL en comparación con el placebo, en cuatro estudios clínicos conjuntos controlados con placebo, con una media inicial en el recuento de glóbulos blancos de aproximadamente 6,600 células/microL) no se considera clínicamente importante. En un estudio de 12 semanas de duración realizado en 91 pacientes con insuficiencia renal crónica, 37 pacientes con insuficiencia renal moderada fueron aleatorizados para recibir 50 mg de sitagliptina una vez al día, mientras que 14 pacientes con el mismo grado de insuficiencia renal fueron aleatorizados para recibir placebo. Se observaron aumentos en la media (SE) de creatinina sérica en pacientes tratados con sitagliptina [0.12 mg/dl (0.04)] y en pacientes tratados con placebo [0.07 mg/dl (0.07)]. Se desconoce la importancia clínica de este aumento adicional en la creatinina sérica en relación con el placebo.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Sitagliptina

Durante el uso posterior a la aprobación de la sitagliptina, un componente de STEGLUJAN, como monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos, 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.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, sarpullido, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones cutáneas exfoliativas como síndrome de Stevens-Johnson [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]; elevaciones de enzimas hepáticas; pancreatitis aguda, lo que incluye pancreatitis necrosante y hemorrágica mortal y no mortal [*consulte Indicaciones y uso (1) y Advertencias y precauciones (5.1)*]; empeoramiento de la función renal, lo que incluye insuficiencia renal aguda (que algunas veces requiere diálisis) [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]; artralgia grave e inhabilitante [*consulte Advertencias y precauciones (5.13)*]; penfigoide ampolloso [*consulte Advertencias y precauciones (5.14)*]; estreñimiento; vómito; dolor de cabeza; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito, úlceras en la boca, estomatitis.

Ertugliflozina

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 (5.9)*]

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

STEGLUJAN 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 STEGLUJAN [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

7.2 Prueba de glucosa en orina con resultado positivo

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

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

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

7.4 Digoxina

Con la coadministración de 100 mg de sitagliptina durante 10 días, se observó un aumento leve en el área bajo la curva (AUC, [por sus siglas en inglés] 11%) y una concentración media máxima ($C_{máx}$, 18%) de digoxina. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de forma adecuada. No se recomienda ajustar la dosis de la digoxina ni de STEGLUJAN.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que controla los resultados de embarazos en mujeres expuestas a sitagliptina durante el embarazo. Se recomienda a los médicos que informen de cualquier exposición prenatal al STEGLUJAN llamando al Registro de embarazos al 1-800-986-8999.

Resumen de los riesgos

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

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

En estudios en animales, se observaron cambios adversos renales en ratas cuando se administró 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*).

En ratas y conejos, las dosis de 250 y 125 mg/kg de sitagliptina, respectivamente (aproximadamente 30 y 20 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en seres humanos) no afectaron adversamente los resultados de desarrollo de ninguna de las especies.

El riesgo por antecedentes estimado de defectos de nacimiento importantes es de 6 a 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 por antecedentes estimado de los abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos y abortos importantes en embarazos clínicamente reconocidos es 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 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 túbulos 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 períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y al 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, 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 maternalmente tóxica (250 mg/kg/día) en ratas (707 veces la dosis clínica) se asoció con una reducción de la viabilidad fetal y una mayor incidencia de malformaciones viscerales (defecto del tabique ventricular membranoso). En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas, se administró 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 ≥ 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).

Sitagliptina

La administración de sitagliptina a ratas y conejas preñadas desde el día 6 hasta el día 20 de gestación (organogénesis) no afectó los resultados de desarrollo en dosis orales de hasta 250 mg/kg (ratas) y 125 mg/kg (conejas), o en aproximadamente 30 y 20 veces la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés) de 100 mg/día según las comparaciones del AUC. Las dosis más altas aumentaron la incidencia de malformaciones en las costillas de las crías con 1,000 mg/kg, o aproximadamente 100 veces la exposición humana a la MRHD.

La administración de sitagliptina a ratas hembra desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia disminuyó el peso corporal de las crías hembra y macho con 1,000 mg/kg. En las crías de rata,

no se observó toxicidad funcional ni conductual.

La transferencia placentaria de sitagliptina administrada a ratas preñadas fue de aproximadamente un 45% a las 2 horas y de un 80% a las 24 horas después de la dosis. La transferencia placentaria de sitagliptina administrada a conejas preñadas fue de aproximadamente el 66 % a las 2 horas, y del 30 % a las 24 horas.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información sobre la presencia de STEGLUJAN en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Ertugliflozina y sitagliptina están presentes en la leche de ratas en período de lactancia (*consulte los datos*). 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 STEGLUJAN no se recomienda durante la lactancia.

Datos

Datos en animales

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 de 1.07, con base en el AUC. Las 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).

Sitagliptina

Sitagliptina se excreta en la leche de las ratas lactantes a una relación leche-plasma de 4:1.

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

STEGLUJAN

No se recomienda hacer ajuste de dosis de STEGLUJAN 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 pueden ocurrir después de iniciar la administración de ertugliflozina, y se sabe que sitagliptina se excreta esencialmente por los riñones, la función renal deberá evaluarse con más frecuencia en pacientes de edad avanzada [*Consulte Posología y administración (2.2) y Advertencias y precauciones (5.4)*]. Se espera que STEGLUJAN 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)*].

Sitagliptina

Del número total de sujetos (N=3,884) en los estudios clínicos de seguridad y eficacia de sitagliptina antes de la aprobación, 725 pacientes eran mayores de 65 años, mientras que 61 pacientes eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre los sujetos mayores de 65 años y los sujetos más jóvenes. Si bien esta y otras experiencias clínicas notificadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los

más jóvenes, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas de edad más avanzada presenten una mayor sensibilidad.

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, STEGLUJAN no se recomienda para esta población.

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

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

8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosificación de STEGLUJAN para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. STEGLUJAN no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda para esta población de pacientes [*véase Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

STEGLUJAN

En el caso de una sobredosis con STEGLUJAN, 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.

Sitagliptina

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, quitar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear control clínico (lo que incluye realizar un electrocardiograma) e iniciar una terapia de apoyo, según lo determine el estado clínico del paciente.

Sitagliptina es moderadamente dializable. En los estudios clínicos, aproximadamente el 13.5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada en la medida que sea clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

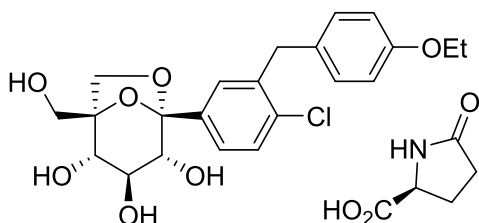
11 DESCRIPCIÓN

STEGLUJAN (ertugliflozin and sitagliptin) comprimido por vía oral contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2 y fosfato de sitagliptina, un inhibidor de la DPP-4.

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 C₂₇H₃₂ClNO₁₀ y su peso molecular es 566.00.

La estructura química es:

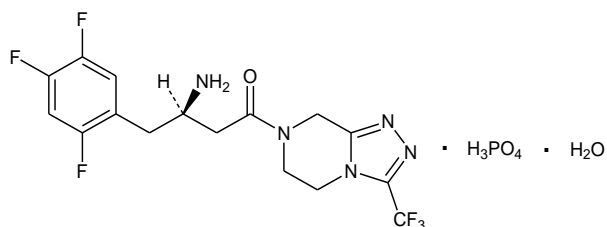


El ácido L-piroglutámico de ertugliflozina es un polvo blanco a blanquecino que es soluble en alcohol etílico y acetona, levemente soluble en acetato de etilo y acetonitrilo y, muy ligeramente soluble en agua.

Sitagliptina

El fosfato de sitagliptina monohidratado se describe químicamente como fosfato de 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]fosfato de pirazina (1:1) monohidratado.

La fórmula empírica es $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ y el peso molecular es 523.32. La fórmula estructural es:



El fosfato de sitagliptina monohidratado es un polvo no higroscópico cristalino, de color blanco a blancuzco. Es soluble en agua y en N,N-dimetil formamida; ligeramente soluble en metanol; muy ligeramente soluble en etanol, acetona y acetonitrilo, e insoluble en isopropanol y acetato de isopropilo.

STEGLUJAN está disponible para uso oral como comprimidos recubiertos con película que contienen:

- 6.48 mg de ertugliflozina ácido L-piroglutámico equivalente a 5 mg de ertugliflozina y 128.5 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado equivalente a 100 mg de sitagliptina (STEGLUJAN 5/100)
- 19.43 mg de ertugliflozina ácido L-piroglutámico equivalente a 15 mg de ertugliflozina y 128.5 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado equivalente a 100 mg de sitagliptina (STEGLUJAN 15/100)

Los ingredientes inactivos son celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y fumarato estearil de sodio.

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

STEGLUJAN

STEGLUJAN 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 sitagliptina, un inhibidor de la DPP-4.

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.

Sitagliptina

Sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4, que se cree que ejerce su acción en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 al retrasar la inactivación de las hormonas incretinas. Sitagliptina aumenta las concentraciones de hormonas intactas activas, lo cual permite aumentar y prolongar la acción de estas hormonas. Las hormonas incretinas, incluido el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés), son secretadas por el intestino durante el día, y los niveles aumentan en respuesta a la comida. Estas

hormonas son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que interviene en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa sanguínea son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y secreción de insulina en las células beta pancreáticas, mediante vías de señalización intracelular en las que interviene el adenosín monofosfato (AMP, por sus siglas en inglés) cíclico. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón en las células alfa pancreáticas, lo que deriva en una menor producción de glucosa hepática. Al aumentar y prolongar los niveles de incretina activa, sitagliptina aumenta la secreción de insulina y reduce los niveles de glucagón en la circulación con dependencia de la glucosa. Sitagliptina demuestra selectividad para la DPP-4 y no inhibe la actividad *in vitro* de la DPP-8 o DPP-9 en concentraciones que se aproximan a las de las dosis terapéuticas.

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.

Sitagliptina

Generales

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la administración de sitagliptina produjo la inhibición de la actividad enzimática de DPP-4 durante un período de 24 horas. Luego de una comida o de una carga de glucosa por vía oral, la inhibición de DPP-4 derivó en un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de GLP-1 y GIP activos, una disminución de las concentraciones de glucagón y una mayor capacidad de respuesta para secretar insulina frente a la glucosa, lo que generó concentraciones más altas de insulina y péptido C. El aumento de insulina con la disminución de glucagón se asoció con concentraciones más bajas de glucosa en ayunas y con una menor variación de la glucosa luego de una comida o de una carga de glucosa por vía oral.

En un estudio de dos días de duración realizado en sujetos sanos, la administración de sitagliptina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 total y activo en grados similares. La coadministración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo en las concentraciones de GLP-1 activo. La sitagliptina, pero no la metformina, aumentó las concentraciones de GIP activo. No está claro de qué manera estos hallazgos se relacionan con los cambios en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En estudios con sujetos sanos, sitagliptina no redujo la glucosa sanguínea ni causó hipoglucemia.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, 79 sujetos sanos recibieron una dosis única por vía oral de 100 mg de sitagliptina, 800 mg de sitagliptina (8 veces la dosis recomendada) y placebo. Con la dosis recomendada de 100 mg, no se observaron efectos en el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima, o en cualquier otro momento durante el estudio. Después de la dosis de 800 mg, el aumento máximo en el cambio promedio con placebo en el QTc con respecto al inicio se observó a las 3 horas después de la dosis y fue de 8.0 ms. Este aumento no se considera clínicamente significativo. Con la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces más altas que las concentraciones máximas luego de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron 100 mg de sitagliptina (N = 81) o 200 mg de sitagliptina (N = 63) todos los días, no se observaron cambios significativos en el intervalo QTc según los datos de ECG obtenidos al momento de la concentración plasmática máxima esperada.

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 exhibió una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta 10-40 % después de la administración de dosis múltiples.

Sitagliptina

La farmacocinética de sitagliptina ha sido caracterizada de forma exhaustiva en sujetos sanos y en pacientes con diabetes de tipo 2. Luego de la administración de una dosis de 100 mg por vía oral a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{m\acute{a}x.}$) entre 1 y 4 horas después de la dosis. El AUC de sitagliptina en el plasma aumentó de manera proporcional a la dosis. Luego de una dosis única de 100 mg por vía oral en voluntarios sanos, la media del AUC de sitagliptina en plasma fue de 8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, la $C_{m\acute{a}x.}$ fue de 950 nM y la semivida ($t_{1/2}$) terminal aparente fue de 12.4 horas. El AUC de sitagliptina en plasma aumentó aproximadamente un 14 % luego de las dosis de 100 mg en estado estable, en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intrasujeto e intersujeto para el AUC de sitagliptina fueron pequeños (5.8 % y 15.1 %). La farmacocinética de sitagliptina fue generalmente similar en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

STEGLUJAN

Los efectos de una comida con alto contenido de grasa en la farmacocinética de ertugliflozina y sitagliptina cuando se administró como comprimidos de STEGLUJAN son comparables con los informados para los comprimidos individuales. La administración de STEGLUJAN con alimentos disminuyó la $C_{m\acute{a}x.}$ de ertugliflozina en 29 % y no tuvo ningún efecto significativo sobre el AUC de ertugliflozina_{inf.} y en el AUC_{inf.} de sitagliptina y $C_{m\acute{a}x.}$.

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 en 1 hora después de la dosis (mediana de $T_{m\acute{a}x.}$) en ayunas. La $C_{m\acute{a}x.}$ 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 $C_{m\acute{a}x.}$ de ertugliflozina un 29 % y prolonga el $T_{m\acute{a}x.}$ 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.

Sitagliptina

La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente 87%. Debido a que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo efectos en la farmacocinética, sitagliptina se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

Ertugliflozina

La media del volumen de distribución en equilibrio 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 concentración de sangre a plasma de ertugliflozina es 0.66.

Sitagliptina

El volumen de distribución medio en equilibrio estacionario luego de una dosis única de 100 mg de sitagliptina por vía intravenosa en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida de manera reversible a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

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 glucuronidos, que están farmacológicamente inactivos en concentraciones clínicamente relevantes. El metabolismo mediado por CYP (oxidativo) de ertugliflozina es mínimo (12 %).

Sitagliptina

Aproximadamente el 79 % de sitagliptina es excretada sin cambios a través de la orina, mientras que el metabolismo es una vía menor de eliminación.

Luego de una dosis de [¹⁴C]-sitagliptina por vía oral, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles mínimos, que no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de sitagliptina en la DPP-4 en plasma. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina fue la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8.

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 [¹⁴C] 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 glucuronidos y la hidrólisis posterior al original.

Sitagliptina

Luego de administrar una dosis de sitagliptina marcada con [¹⁴C] por vía oral a sujetos sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) en la semana posterior a la administración de la dosis. La $t_{1/2}$ terminal aparente luego de una dosis de 100 mg de sitagliptina por vía oral fue de aproximadamente 12.4 horas y la depuración renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal e implica secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3, por sus siglas en inglés), que puede intervenir en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. Sitagliptina también es un sustrato de la glucoproteína P, que también puede mediar en la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo la depuración renal de la sitagliptina.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

STEGLUJAN

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de ertugliflozina y sitagliptina

después de la administración de STEGLUJAN 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 y deterioro leve, moderado, o grave de la función renal (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.

Sitagliptina

En pacientes con insuficiencia renal moderada con eGFR de 30 a menos de 45 ml/min/1.73 m², se observó un aumento aproximado de 2 veces en el AUC en plasma de sitagliptina, mientras que en los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis, el aumento fue de aproximadamente 4 veces, en comparación con los sujetos de control normales y sanos.

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 de ertugliflozina. El AUC de ertugliflozina disminuyó aproximadamente 13 % y la C_{máx} 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)*].

Sitagliptina

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), la media del AUC y C_{máx} de sitagliptina aumentó aproximadamente un 21 % y 13 %, respectivamente, en comparación con los controles emparejados sanos luego de la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. No es necesario ajustar la dosis de sitagliptina para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios con STEGLUJAN, ertugliflozina y sitagliptina en pacientes pediátricos.

Efectos de la edad, el peso corporal/índice de masa corporal (IMC), 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.

Sitagliptina

En función de un análisis farmacocinético de la población o de un análisis compuesto de datos farmacocinéticos disponibles, el IMC, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Si se tienen en cuenta los efectos de la edad en la función renal, la edad por sí sola no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina, según un análisis farmacocinético de la población. Los sujetos ancianos (de 65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % más altas en comparación con los sujetos más jóvenes.

Estudios sobre interacciones farmacológicas

STEGLUJAN

La coadministración de dosis única de ertugliflozina (15 mg) y de sitagliptina (100 mg) no alteró de manera significativa la farmacocinética de ertugliflozina o metformina en sujetos sanos.

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

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, es poco probable que ertugliflozina afecte la farmacocinética de 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, es poco probable que ertugliflozina 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 STEGLUJAN 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 reducciones medias de aproximadamente 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

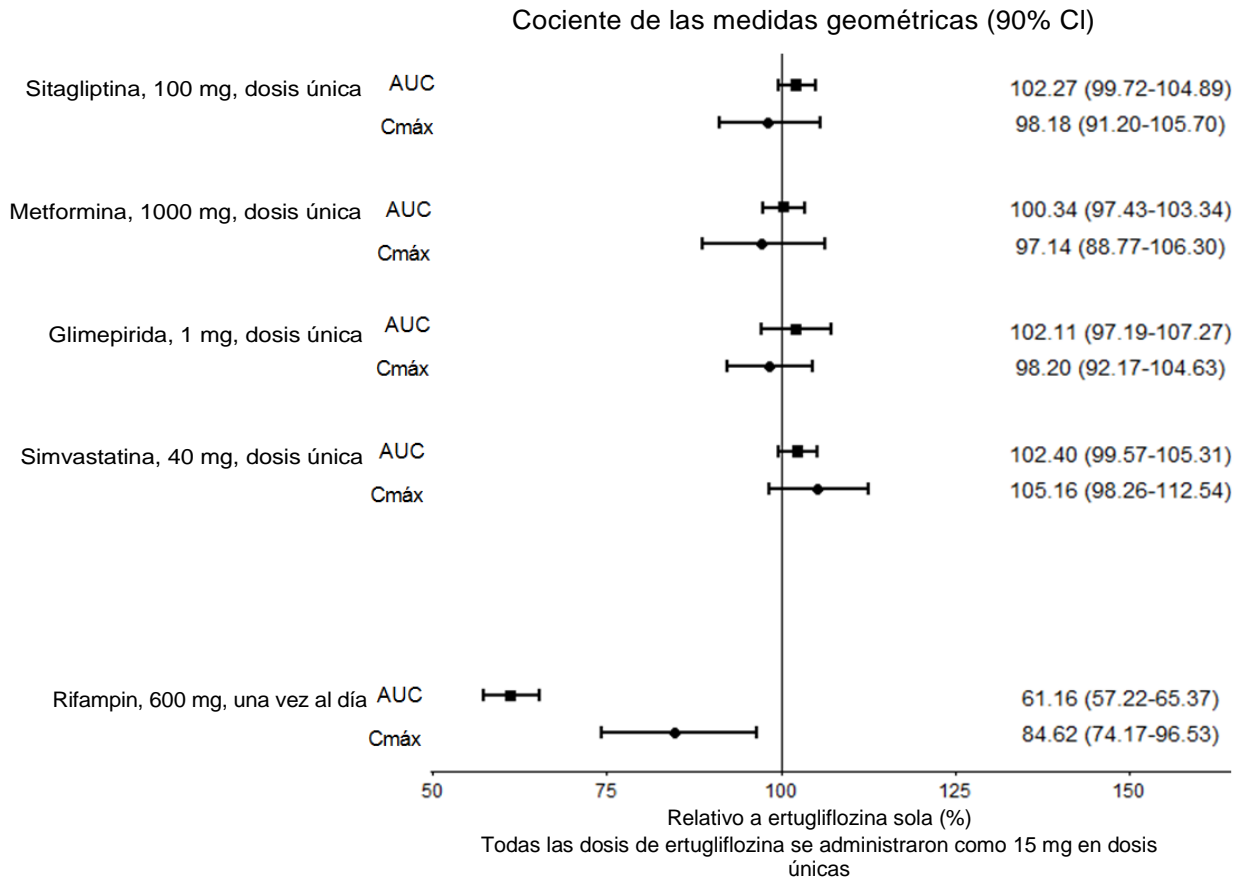
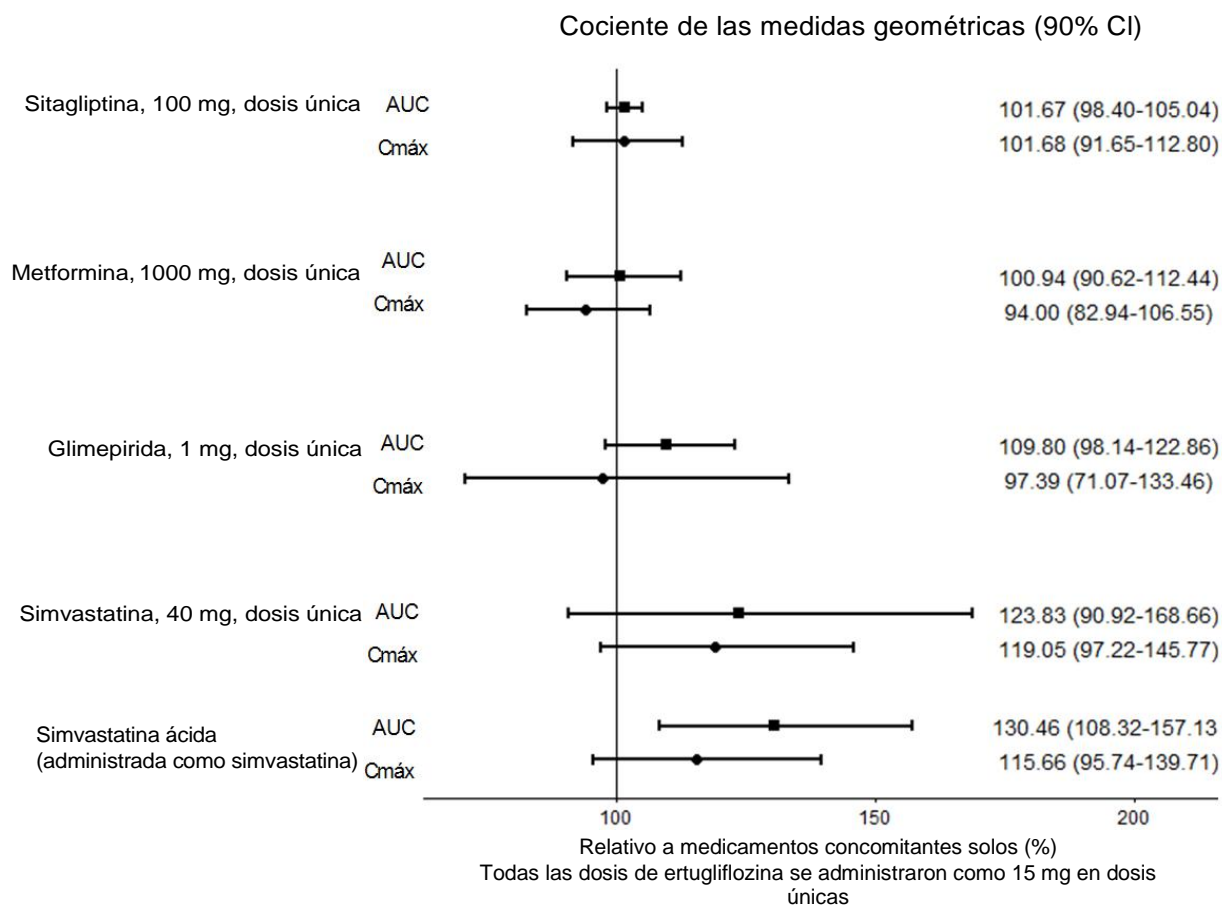


Figura 2: Efectos de ertugliflozina en la farmacocinética de otros fármacos



Sitagliptina

Evaluación *in vitro* de interacciones farmacológicas

Sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas del citocromo CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, ni tampoco es un inductor de CYP3A4. Sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P, pero no inhibe el transporte de la digoxina mediado por la glucoproteína P. Según estos resultados, no se considera probable que sitagliptina provoque interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

Sitagliptina no se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, es muy baja la propensión de sitagliptina a participar en interacciones farmacológicas de importancia clínica mediadas por el desplazamiento del sitio de unión a las proteínas plasmáticas.

Evaluación *in vivo* de interacciones farmacológicas

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

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de sitagliptina*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx}
No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:					
Ciclosporina	600 mg una vez al día	100 mg una vez al día	Sitagliptina	1.29	1.68
metformina	1,000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 7 días	Sitagliptina	1.02 [§]	1.05

- * Todas las dosis se administran como dosis única a menos que se especifique de otro modo.
 † El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.
 ‡ Dosis múltiple.
 § AUC_{0 a 12 h.}

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

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de sitagliptina*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin sitagliptina) Sin efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx}
No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:					
Digoxina	0.25 mg [‡] una vez al día durante 10 días	100 mg [‡] una vez al día durante 10 días	Digoxina	1.11 [§]	1.18
Gliburida	1.25 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 6 días	Gliburida	1.09	1.01
Simvastatina	20 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	Simvastatina	0.85 [¶]	0.80
			Simvastatina ácida	1.12 [¶]	1.06
Rosiglitazona	4 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	Rosiglitazona	0.98	0.99
Warfarina	dosis única de 30 mg el día 5	200 mg [‡] una vez al día durante 11 días	Warfarina S(-)	0.95	0.89
			Warfarina R(+)	0.99	0.89
Etinilestradiol y noretindrona	21 días, una vez al día de 35 µg de etinil estradiol y noretindrona 0.5 mg x 7 días, 0.75 mg x 7 días, 1.0 mg x 7 días	200 mg [‡] una vez al día durante 21 días	Etinilestradiol	0.99	0.97
			Noretindrona	1.03	0.98
metformina	1,000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 7 días	metformina	1.02 [#]	0.97

- * Todas las dosis se administran como dosis única a menos que se especifique de otro modo. El 200 mg de dosis es de 2 veces el máximo recomendado para dosis diarias de sitagliptina.
 † El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.
 ‡ Dosis múltiple.
 § AUC_{0 a 24 h.}
 ¶ AUC_{0-último.}
 # AUC_{0 a 12 h.}

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 [MRHD] 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 provoca 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).

Sitagliptina

Se realizó un estudio de carcinogénesis de dos años de duración en ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Hubo un aumento en la incidencia de adenoma y carcinoma hepáticos combinados en machos y hembras, y de carcinoma hepático en hembras con la dosis de 500 mg/kg. Esta dosis trae como resultado exposiciones aproximadamente 60 veces superiores a la exposición humana en la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos adultos (MRHD) de 100 mg/día según las comparaciones del AUC. No se observaron tumores hepáticos con dosis de 150 mg/kg, aproximadamente 20 veces superiores a la exposición humana según la MRHD.

Se realizó un estudio de carcinogénesis de dos años de duración en ratones macho y hembra que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50, 125, 250 y 500 mg/kg/día. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ningún órgano hasta los 500 mg/kg, aproximadamente 70 veces más que la exposición humana según la MRHD.

Mutagénesis

Ertugliflozina

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

Sitagliptina

Sitagliptina no fue mutagénica ni clastogénica, con o sin activación metabólica en el análisis de mutagenia bacteriana de Ames, en una prueba de aberración cromosómica de ovario del hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés), un ensayo de citogenia *in vitro* en CHO, un ensayo de elución alcalina *in vitro* del ADN de los hepatocitos de ratas, y un ensayo de micronúcleos *in vivo*.

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).

Sitagliptina

En estudios de fertilidad en ratas con dosis por sonda oral de 125, 250 y 1,000 mg/kg, los machos fueron tratados durante las 4 semanas anteriores al apareamiento, durante el apareamiento, hasta el término programado (aproximadamente un total de 8 semanas) y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto adverso en la fertilidad con la dosis de 125 mg/kg (aproximadamente 12 veces mayor que la exposición humana según la MRHD de 100 mg/día basada en las comparaciones del AUC). En dosis más altas, se observó en las hembras un aumento en las reabsorciones no relacionadas con la dosis (aproximadamente 25 y 100 veces superiores a la exposición humana según la MRHD basada en la comparación del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

La eficacia y la seguridad de ertugliflozina en combinación con sitagliptina se han estudiado en 3 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo, que involucran 1,985 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 85 años.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con ertugliflozina en combinación con sitagliptina redujo la HbA1c en comparación con el placebo o el comparador activo.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con ertugliflozina en combinación con sitagliptina, el cambio en la HbA1c fue, en general, similar en todos los subgrupos definidos por edad, sexo y raza.

14.2 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 ≥ 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 de 5 mg o 15 mg + sitagliptina 100 mg proporcionaron mayores reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con los componentes individuales. Más pacientes alcanzaron un nivel de HbA1c <7 % sobre la combinación en comparación con los componentes individuales (consulte la Tabla 6 y la Figura 3).

Tabla 6: Los resultados de la Semana 26 a partir de un estudio factorial con ertugliflozina y sitagliptina como terapia combinada de adición a la metformina en comparación con los componentes individuales solos*

	Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina 100 mg
HbA1c (%)	N = 242	N = 244	N = 247	N = 237	N = 241
Valor inicial (promedio)	8.5	8.6	8.6	8.6	8.6
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-1.0	-1.0	-1.0	-1.4	-1.4
Diferencia con respecto					
Sitagliptina				-0.4 [‡] (-0.6, -0.2)	-0.4 [‡] (-0.5, -0.2)
Ertugliflozina 5 mg				-0.4 [‡] (-0.5, -0.2)	
Ertugliflozina 15 mg (LS media [†] , IC del 95 %)					-0.4 [‡] (-0.6, -0.2)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %	93 (38.5)	72 (29.3)	83 (33.7)	126 (53.3)	123 (50.9)
FPG (mg/dl)	N = 246	N = 250	N = 247	N = 240	N = 241
Valor inicial (promedio)	177.4	184.1	179.5	183.8	177.2
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-24.3	-34.0	-34.6	-41.1	-44.3
Diferencia con respecto					
Sitagliptina				-16.8 [‡] (-23.2, -10.4)	-20.0 [‡] (-26.4, -13.6)
Ertugliflozina 5 mg				-7.0 [§] (-13.3, -0.7)	
Ertugliflozina 15 mg (LS media [†] , IC del 95 %)					-9.8 [§] (-16.1, -3.4)

* 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 primario de HbA1c fue de datos faltantes para el 13 %, 10 %, 11 %, 11 % y el 12 % de los pacientes y medicamento de rescate durante el ensayo se inició por 6 %, 6 %, 3 %, 2 % y 0 % de los pacientes aleatorizados a sitagliptina, ertugliflozina de 5 mg, ertugliflozina de 15 mg, 5 mg de ertugliflozina + sitagliptina y 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina, 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 incluyeron mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Para aquellos sujetos que no recibieron el medicamento de rescate y tuvieron valores medidos en 26 semanas, el cambio medio desde el inicio en la HbA1c fue -1.1 %, -1.1 %, -1.1 %, -1.5 % y -1.6 % para la sitagliptina, ertugliflozina de 5 mg, ertugliflozina de 15 mg, 5 mg de ertugliflozina + sitagliptina y 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina, respectivamente.

† Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial y eGFR basal.

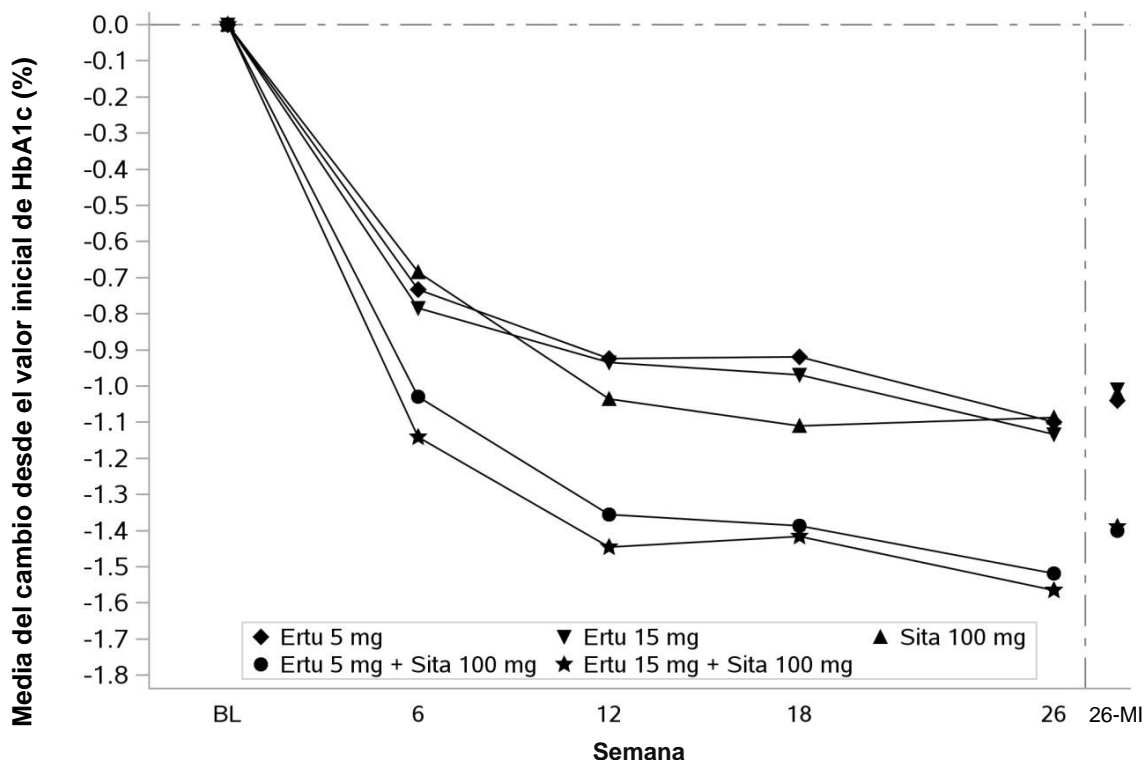
‡ $p < 0.001$ en comparación con el grupo de control.

§ $p < 0.03$ en comparación con el grupo de control.

La media del peso corporal inicial fue 89.8 kg, 88.6 kg, 88.0 kg, 89.5 kg y 87.5 kg en el grupo de sitagliptina 100 mg, 5 mg de ertugliflozina, ertugliflozina de 15 mg, 5 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg y 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La media de cambios desde el inicio a la semana 26 fue -0.4 kg, -2.6 kg, -3.4 kg, -2.4 kg y -2.7 kg en el grupo de sitagliptina 100 mg, 5 mg de ertugliflozina, ertugliflozina de 15 mg, 5 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg y 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La diferencia de sitagliptina 100 mg (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg + sitagliptina de 100 mg fue -1.9 kg (-2.6, -1.3) y de 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina de 100 mg fue de -2.3 kg (-3.0, -1.6).

La presión arterial sistólica media al inicio fue de 128.4 mmHg, 129.7 mmHg, 128.9 mmHg, 130.2 mmHg y 129.1 mmHg en el grupo de sitagliptina de 100 mg, 5 mg de ertugliflozina, ertugliflozina de 15 mg, 5 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg y 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio hasta la semana 26 fue de -0.5 mmHg, -4.0 mmHg, -3.6 mmHg, -2.8 mmHg y -3.4 mmHg en el grupo de sitagliptina de 100 mg, 5 mg de ertugliflozina, ertugliflozina de 15 mg, 5 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg y 15 mg de ertugliflozina + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La diferencia de sitagliptina de 100 mg (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg + sitagliptina de 100 mg fue -2.3 mmHg (-4.3, -0.4) y de ertugliflozina de 15 mg + sitagliptina de 100 mg fue de -2.9 mmHg (-4.8, -1.0).

Figura 3: Cambios (%) en la HbA1c con el paso del tiempo a partir de un estudio factorial con ertugliflozina y sitagliptina como terapia combinada de adición a la metformina en comparación con los componentes individuales solos *



	BL	6	12	18	26
Ertu 5 mg (N)	244	236	231	223	211
Ertu 15 mg (N)	247	239	232	226	214
Sita 100 mg (N)	242	236	226	212	203
Ertu 5 mg + Sita 100 mg (N)	237	227	223	220	212
Ertu 15 mg + Sita 100 mg (N)	241	229	226	225	215

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

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la semana 26, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en 10 %, 11 % y 7 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate 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 incluyeron 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 del peso corporal 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).

14.4 Terapia combinada inicial de ertugliflozina y sitagliptina

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

En la semana 26, el tratamiento con ertugliflozina de 5 mg y 15 mg en combinación con sitagliptina en dosis de 100 mg al día proporcionó reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con el placebo. Ertugliflozina 5 mg y 15 mg en combinación con sitagliptina en dosis de 100 mg al día también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de HbA1c <7 % en comparación con el placebo (vea la Tabla 8).

Tabla 8: Los resultados de la Semana 26 a partir de un estudio de la terapia combinada inicial de ertugliflozina y sitagliptina*

	Placebo	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina 100 mg
HbA1c (%)	N = 96	N = 98	N = 96
Valor inicial (promedio)	9.0	8.9	9.0
Cambio con respecto al inicio (LS promedio [†])	-0.6	-1.6	-1.5
Diferencia con respecto al placebo (LS promedio [†] , IC del 95%)		-1.0 [‡] (-1.3, -0.7)	-0.9 [‡] (-1.3, -0.6)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %	9 (9.3)	36 (37.1)	32 (32.9)
FPG (mg/dl)	N = 96	N = 98	N = 96
Valor inicial (promedio)	207.5	198.0	187.7
Cambio desde el inicio (media de LS [†])	-11.8	-47.1	-50.8
Diferencia del placebo (media de LS [†] , IC del 95 %)		-35.4 [‡] (-47.3, -23.4)	-39.1 [‡] (-51.4, -26.8)

* 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 22 %, 7 % y 10 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate lo inició el 32 %, 6 % y 0 % 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 incluyeron mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Para aquellos sujetos 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 -0.8 %, -1.7 % y -1.7 % 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 95.0 kg, 90.8 kg y 91.2 kg en los grupos de placebo, ertugliflozina 5 mg + sitagliptina 100 mg y ertugliflozina 15 mg + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La media del peso corporal desde el inicio a la semana 26 fue -0.5 kg, -2.7 kg y -2.8 kg en los grupos de placebo, ertugliflozina 5 mg + sitagliptina 100 mg y ertugliflozina 15 mg + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La diferencia del placebo (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg + sitagliptina de 100 mg fue -2.1 kg (-3.1, -1.2) y de ertugliflozina de 15 mg + sitagliptina de 100 mg fue de -2.3 kg (-3.3, -1.3).

La presión arterial sistólica promedio al inicio fue de 127.4 mmHg, 130.7 mmHg y 129.2 mmHg en los grupos de placebo, ertugliflozina 5 mg + sitagliptina 100 mg y ertugliflozina 15 mg + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio a la semana 26 fue 1.6 mmHg, -2.4 mmHg y -3.5 mmHg en los grupos de placebo, ertugliflozina 5 mg + sitagliptina 100 mg, y ertugliflozina 15 mg + sitagliptina 100 mg, respectivamente. La diferencia del placebo (IC del 95 %) para ertugliflozina de 5 mg + sitagliptina 100 mg fue -4.0 mmHg (-7.2, -0.8) y de ertugliflozina de 15 mg + sitagliptina 100 mg fue de -5.2 mmHg (-8.4, -1.9).

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de STEGLUJAN (ertugliflozin and sitagliptin) están disponibles en las concentraciones que se enumeran a continuación:

STEGLUJAN 5 mg/100 mg: ertugliflozina 5 mg y sitagliptina 100 mg en comprimidos son de color beige, con forma de almendra, marcados con "554" en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5367-03 frascos de dosis individual de 30

NDC 0006-5367-06 frascos de dosis individual de 90

NDC 0006-5367-07, frascos a granel de 500

STEGLUJAN 15 mg/100 mg: ertugliflozina 15 mg y sitagliptina 100 mg en comprimidos de color marrón, con forma de almendra, marcados con “555” en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5368-03 frascos de dosis individual de 30

NDC 0006-5368-06 frascos de dosis individual de 90

NDC 0006-5368-07, 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 a recibir STEGLUJAN (ertugliflozina and sitagliptin) y que vuelvan a leerla cada vez que renueven la receta.

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles riesgos y beneficios de STEGLUJAN 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 STEGLUJAN 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 STEGLUJAN al mismo tiempo.

Pancreatitis

Informe a los pacientes que se han informado casos de pancreatitis aguda durante el uso de la sitagliptina, un componente de STEGLUJAN. Se debe informar a los pacientes que el síntoma característico de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal intenso y persistente, que a veces irradia hacia la espalda, y que puede o no estar acompañado de vómitos. Se debe pedir a los pacientes que suspendan de inmediato el uso de STEGLUJAN y se comuniquen con su médico, en caso de que tengan dolor abdominal intenso y persistente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Insuficiencia cardíaca

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Los pacientes deben recibir instrucciones de comunicarse con su proveedor de cuidados de la salud tan pronto como sea posible si presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, incluyendo aumento en la falta de aliento y rápido aumento en el peso o hinchazón de los pies [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe informar a los pacientes que se han informado casos de reacciones alérgicas durante el uso posterior a la comercialización de la sitagliptina, uno de los componentes de STEGLUJAN. Si se presentan síntomas de reacciones alérgicas (incluido sarpullido, urticaria e hinchazón en la cara, los labios, la lengua y la garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar), los pacientes deben interrumpir el uso de STEGLUJAN y consultar al médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].

Artralgia inhabilitante y grave

Informe a los pacientes que puede producirse un dolor articular inhabilitante y grave con este tipo de fármacos. El tiempo hasta la aparición de los síntomas puede variar desde un día hasta años. Indique a los pacientes que deben consultar al médico si sienten dolor articular grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.13)*].

Penfigoide ampoloso

Informe al paciente que el penfigoide ampoloso puede presentarse con el tipo de fármacos clase DPP-4. Indique a los pacientes que consulten al médico si presentan ampollas o erosiones en la piel [*ver Advertencias y precauciones (5.14)*].

Hipoglucemia con uso concomitante de insulina o secretagogos de insulina

Informe a los pacientes que la incidencia de la hipoglucemia puede aumentar con STEGLUJAN 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 (5.8)*].

Toxicidad fetal

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

Lactancia

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

Hipotensión

Informe a los pacientes que puede producirse hipotensión sintomática con STEGLUJAN y recomiende 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 STEGLUJAN 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 STEGLUJAN. 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 STEGLUJAN 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 STEGLUJAN [*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 (5.9)*].

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. Asesórelos sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar orientación médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

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). Asesórelos sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar orientación médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

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 STEGLUJAN.

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

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

uspi-mk8835a-t-1810r002
US-LUJ-00019