

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

### 1. INDICACIONES Y USO

STEGLATRO<sup>1</sup> (ertugliflozina) está indicada como adyuvante de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

### 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 General

La dosis inicial recomendada de STEGLATRO es de 5 mg una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran 5 mg de STEGLATRO una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15 mg una vez al día si es necesario un control glicémico adicional.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de STEGLATRO [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1)].

#### 2.2 Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con STEGLATRO y de forma periódica después [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.3)].

No se recomienda el inicio de STEGLATRO en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para *estimated glomerular filtration rate*) menor a ~~60~~ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.3) y 7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)].

**El uso continuo de STEGLATRO no se recomienda cuando la eGFR está persistentemente comprendida entre 30 a menos de 60 mL/min/**

### 3. INSTRUCCIONES DE USO

No aplica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg****4. CONTRAINDICACIONES**

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a STEGLATRO.

**Insuficiencia renal severa, enfermedad renal terminal o pacientes en diálisis.**

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****General**

No se recomienda STEGLATRO en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**5.1 Hipotensión**

STEGLATRO ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de STEGLATRO [ver 8. *Reacciones Adversas (8.1)*], particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), pacientes de edad avanzada ( $\geq$  65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar STEGLATRO, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree para signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

**5.2 Cetoacidosis**

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2, por las siglas en inglés para *sodium glucose co-transporter-2*), y se han reportado casos en estudios clínicos con STEGLATRO. STEGLATRO no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con STEGLATRO que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores de SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender STEGLATRO, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg**

---

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

---

Antes de iniciar el tratamiento con STEGLATRO, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con STEGLATRO considere monitoreo para cetoacidosis y la suspensión temporal de STEGLATRO en situaciones clínicas que se sabe predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

### 5.3 Deterioro de la Función Renal

STEGLATRO incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1) y 7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)]. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de STEGLATRO y de forma periódica después. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 5.4 Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. STEGLATRO puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o secretagogos de insulina [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con STEGLATRO.

### 5.5 Infecciones Micóticas Genitales

STEGLATRO incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Monitorear y tratar de forma adecuada.

### 5.6 Urosepsis y pielonefritis

**En forma posterior a la comercialización se ha reportado infecciones graves del tracto urinario, que incluyen urosepsis y pielonefritis que requiere hospitalización en pacientes que reciben inhibidores de SGLT2. Casos de pielonefritis también se ha informado en pacientes tratados con STEGLATRO en ensayos clínicos. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones del tracto urinario e instaurar el tratamiento de inmediato, si está indicado.**

### 5.7. Amputación de extremidades inferiores

**Se ha observado un mayor riesgo de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en estudios clínicos con otro inhibidor de SGLT2. En siete ensayos clínicos de fase 3 se informaron amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en 1 (0,1%) pacientes en el grupo de comparación, en 3 (0,2%) pacientes en el grupo STEGLATRO 5 mg y en 8 (0,5%) pacientes en el Grupo STEGLATRO 15 mg. Una asociación causal entre STEGLATRO y la amputación de miembros inferiores no se ha establecido definitivamente.**

**Antes de iniciar STEGLATRO, considere los factores predisponentes, como antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras del pie diabético. Asesorar a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies. Los pacientes que reciben STEGLATRO deben ser monitorizados por signos y síntomas de infección (incluida osteomielitis), dolor nuevo o sensibilidad, llagas o úlceras que afectan las extremidades inferiores, y suspenda STEGLATRO si estas se producen complicaciones.**

### 5.8. Fascitis necrosante del perineo.

**Reportes post-marketing en pacientes usando inhibidores de SGLT2, han informado sobre la ocurrencia de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), una enfermedad rara pero grave que requiere una intervención quirúrgica urgente. Los casos han afectado a hombres y**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

mujeres. Los acontecimientos graves han incluido hospitalización, cirugías múltiples y muerte. Los pacientes tratados con STEGLATRO que presentan dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar general, deben ser evaluados para detectar fascitis necrotizante. En caso de sospecha, comience inmediatamente el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Descontinuar STEGLATRO, monitoree los niveles de glucosa sanguínea e instaure una terapia alternativa para el control glicémico.

**5.9 Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)**  
**Pueden ocurrir aumentos de LDL-C relacionados con la dosis. Monitorear y tratar según corresponda.**

### 6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando STEGLATRO se co-administró con metformina, sitagliptina, simvastatina o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de STEGLATRO.

#### 6.1 Interferencia con Pruebas de Laboratorio

##### ***Prueba Positiva de Glucosa en Orina***

No se recomienda el monitoreo del control glicémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glicémico.

##### ***Interferencia con el Ensayo de 1, 5 anhidroglucitol (1,5-AG)***

No se recomienda el monitoreo del control glicémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1, 5-AG no son confiables para valorar el control glicémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glicémico.

### 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 7.1 Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de STEGLATRO en mujeres embarazadas. Con base en los resultados de estudios en animales, ertugliflozina puede afectar el desarrollo y maduración renales. Como medida precautoria, es preferible evitar el uso de STEGLATRO durante el embarazo; considere tratamientos alternativos adecuados.

En estudios en animales, ertugliflozina no afectó de forma adversa los desenlaces de desarrollo en ratas y conejos a exposiciones maternas que fueron 239 y 1,069 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis clínica máxima de 15 mg/día, con base en el área bajo la curva (AUC). A una dosis tóxica materna en ratas (250 mg/kg/día), se observaron una menor viabilidad fetal y una mayor incidencia de una malformación visceral a una exposición materna 510 veces la dosis clínica máxima de 15 mg. Cuando se administró ertugliflozina a ratas jóvenes desde el día post-natal (PND, por sus siglas en inglés, *post-natal day*) 21 al PND 90, un periodo de desarrollo renal que corresponde al tardío segundo y tercer trimestres del embarazo humano, se observaron aumento del peso de los riñones, dilatación de la pelvis y túbulo renales y mineralización renal a una exposición 13 veces la dosis clínica máxima de 15 mg/día, con base en el AUC.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

---

### 7.2 Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de ertugliflozina en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Ertugliflozina está presente en la leche de ratas lactantes. Como la maduración del riñón humano ocurre *in utero* y durante los primeros 2 años de vida cuando puede ocurrir la exposición a través de la lactancia, puede haber riesgo para el riñón humano en desarrollo [ver 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.1)].

Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes amamantados, no se recomienda STEGLATRO durante la lactancia.

### 7.3 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad y efectividad de STEGLATRO en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

### 7.4 Uso Geriátrico

No se recomienda ajustar la dosis de STEGLATRO con base en la edad. A lo largo del programa clínico, un total de 876 pacientes (25.7%) tratados con STEGLATRO tenían 65 años o más y 152 pacientes (4.5%) tratados con STEGLATRO tenían 75 años de edad o más. Los pacientes de 65 años o más tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen en comparación con pacientes más jóvenes; se reportaron eventos en 2.2%, 2.6% y 1.1% de los pacientes tratados con 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO y el comparador, respectivamente [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1) y 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Se espera que STEGLATRO tenga una menor eficacia en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal [ver 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)].

### 7.5 Insuficiencia Renal

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada se evaluaron la eficacia y seguridad de STEGLATRO. En este estudio, 202 pacientes expuestos a STEGLATRO tuvieron una eGFR entre 45 y 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y 111 pacientes expuestos a STEGLATRO tuvieron una eGFR entre 30 y 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La eficacia reductora de glucosa de MARCA REGISTRADA disminuyó en pacientes con empeoramiento de la función renal. En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con STEGLATRO tuvieron incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR, e incrementos en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la función renal y la depleción de volumen [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2), 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.3) y 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)].

No se han establecido la eficacia y seguridad de STEGLATRO en pacientes con insuficiencia renal grave con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés, *end-stage renal disease*) o que reciben diálisis. No se espera que STEGLATRO sea efectiva en estas poblaciones de pacientes.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

### 7.6 Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis de STEGLATRO en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado a STEGLATRO en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en estos pacientes.

## 8. REACCIONES ADVERSAS

### 8.1 Experiencia de Estudios Clínicos

**Conjunto de Estudios Controlados con Placebo que evaluaron 5 y 15 mg de STEGLATRO** La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración. STEGLATRO se usó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios [ver 10. ESTUDIOS CLÍNICOS]. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a STEGLATRO con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de STEGLATRO (N= 519), 15 mg de STEGLATRO (N= 510) o placebo (N= 515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs, por sus siglas en inglés, *Adverse Drug Reactions*) incluidas en la Tabla 1 se presentan mediante la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés, *System Organ Class*).

**Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron MARCA REGISTRADA**

Reacción Adversa por Clasificación de Órganos y Sistemas Corporales	STEGLATRO 5 mg %	STEGLATRO 15 mg %	Placebo %
	N= 519	N= 510	N= 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	9.1	12.2	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	3.7	4.2	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.7	2.4	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Prurito vulvovaginal	1.0	1.2	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.3	1.0	0.2

\* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de STEGLATRO (N=252), 15 mg de STEGLATRO (N=245).

† Incluye: balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de STEGLATRO (N=267), 15 mg de STEGLATRO (N=265).

‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

---

### *Depleción de Volumen*

STEGLATRO ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (por ejemplo, deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con STEGLATRO en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO y placebo, respectivamente. STEGLATRO también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1) y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.4, 7.5)].

### *Cetoacidosis*

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con STEGLATRO y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.2)].

### *Deterioro de la Función Renal*

El uso de STEGLATRO se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con STEGLATRO [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.3) y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.4, 7.5)].

**Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimpirida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada**

	Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
	STEGLATRO	STEGLATRO	Placebo



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

		5 mg	15 mg	
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 510</b> 0.82	<b>N = 502</b> 0.82	<b>N = 508</b> 0.83
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 519</b> 88.2	<b>N = 510</b> 89.0	<b>N = 515</b> 89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 490</b> 0.03	<b>N = 484</b> 0.03	<b>N = 489</b> 0.00
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 499</b> -2.7	<b>N = 492</b> -3.1	<b>N = 496</b> -0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 465</b> 0.00	<b>N = 454</b> 0.01	<b>N = 442</b> -0.01
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 472</b> 0.5	<b>N = 461</b> -0.6	<b>N = 448</b> 0.7
<b>Estudio de 52 Semanas vs. Glimpepirida</b>				
		<b>MARCA REGISTRADA 5 mg</b>	<b>STEGLATRO 15 mg</b>	<b>Glimpepirida</b>
Promedio basal	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 430</b> 0.81	<b>N = 429</b> 0.82	<b>N = 427</b> 0.84
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 448</b> 88.3	<b>N = 440</b> 86.7	<b>N = 437</b> 86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 416</b> 0.02	<b>N = 412</b> 0.02	<b>N = 418</b> 0.00
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 434</b> -1.9	<b>N = 423</b> -2.4	<b>N = 428</b> -0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 343</b> 0.00	<b>N = 353</b> 0.00	<b>N = 354</b> 0.00
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 357</b> 0.7	<b>N = 362</b> 0.7	<b>N = 364</b> 0.1
<b>Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada</b>				
		<b>MARCA REGISTRADA 5 mg</b>	<b>STEGLATRO 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
Basal	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 158</b> 1.38	<b>N = 155</b> 1.37	<b>N = 154</b> 1.39
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 153</b> 46.8	<b>N = 149</b> 46.9	<b>N = 145</b> 46.0
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 153</b> 0.11	<b>N = 149</b> 0.12	<b>N = 145</b> -0.02
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 153</b> -3.2	<b>N = 149</b> -4.1	<b>N = 145</b> 0.6
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 136</b> 0.08	<b>N = 127</b> 0.10	<b>N = 125</b> 0.02
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 136</b> -2.7	<b>N = 127</b> -2.6	<b>N = 125</b> 0.0
Cambio a la Semana 52 *	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 120</b> 0.08	<b>N = 106</b> 0.04	<b>N = 115</b> 0.02
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 120</b> -2.6	<b>N = 106</b> -1.2	<b>N = 115</b> 0.2
Cambio post-tratamiento* (Semana 54)	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 120</b> -0.00	<b>N = 106</b> -0.04	<b>N = 115</b> -0.01
	eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 120</b> 0.5	<b>N = 106</b> 1.9	<b>N = 115</b> 1.8

\*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52 y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con el riñón (por ejemplo, lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con STEGLATRO, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el riñón fue de 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO y placebo, respectivamente.

### *Hipoglucemia*

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento, independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia grave se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando STEGLATRO se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4)].

**Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General\* y Grave† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador**

Monoterapia (26 semanas)	STEGLATRO 5 mg (N = 156)	STEGLATRO 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	STEGLATRO 5 mg (N = 207)	STEGLATRO 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de Adición Combinada con Metformina (52 semanas)	STEGLATRO 5 mg (N = 448)	STEGLATRO 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	STEGLATRO 5 mg (N = 250)	STEGLATRO 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	STEGLATRO 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	STEGLATRO 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	STEGLATRO 5 mg (N = 156)	STEGLATRO 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
<b>Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)</b>			<b>Placebo (N = 97)</b>	<b>STEGLATRO 5 mg + Sitagliptina (N = 98)</b>	<b>STEGLATRO 15 mg + Sitagliptina (N = 96)</b>
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
<b>En Combinación con Insulina y/o un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)</b>	<b>STEGLATRO 5 mg (N = 148)</b>	<b>STEGLATRO 15 mg (N = 143)</b>	<b>Placebo (N = 133)</b>		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Grave [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

\* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia graves: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

#### *Infecciones Micóticas Genitales*

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9.1%, 12.2% y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO y placebo, respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con STEGLATRO y placebo, respectivamente. [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.5)].

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en el 3.7%, 4.2% y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.2% y 0% de los pacientes tratados con STEGLATRO y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión. [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.5)].

#### *Pruebas de Laboratorio*

##### *Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)*

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con STEGLATRO. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de STEGLATRO y 15 mg de STEGLATRO, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

##### *Incrementos en Hemoglobina*

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de STEGLATRO, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de STEGLATRO y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

---

del tratamiento, 0.2%, 0.4% y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

#### Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de STEGLATRO, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de STEGLATRO y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de STEGLATRO, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de STEGLATRO y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

## 9. SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, utilice las medidas de apoyo usuales (p. ej., remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico e instituir tratamiento de soporte) como lo indique el estado clínico del paciente. Aún no se ha estudiado la eliminación de ertugliflozina a través de hemodiálisis.

## 10. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han estudiado la eficacia y seguridad de STEGLATRO en 7 estudios clínicos Fase 3 multi- céntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo, que incluyeron a 4,863 pacientes con diabetes tipo 2. Estos estudios incluyeron blancos, hispanos, negros, asiáticos y otros grupos raciales y étnicos, y pacientes con una edad promedio de aproximadamente 57.8 años.

Se ha estudiado a STEGLATRO como monoterapia y en combinación con metformina y/o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). También se ha estudiado a STEGLATRO en combinación con tratamientos actuales para diabetes, incluyendo insulina y una sulfonilurea, en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con diabetes tipo 2 el tratamiento con STEGLATRO, como monoterapia o en combinación con metformina y/o un inhibidor de DPP-4, produjo mejorías clínica y estadísticamente significativas en HbA1c y glucosa plasmática en ayuno (FGP, por *fasting plasma glucose*) en comparación con placebo después de 26 semanas de tratamiento. En un estudio de 52 semanas, se mantuvo el control glicémico (HbA1c) con el tratamiento con ertugliflozina. Se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c y FPG en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con STEGLATRO, la mejoría en HbA1c generalmente fue similar entre los sub-grupos definidos por edad, sexo, raza, región geográfica, BMI (*body mass index*, por las siglas en inglés para Índice de Masa Corporal) basal y duración de la diabetes mellitus tipo 2.

#### **Monoterapia**

Un total de 461 pacientes con diabetes tipo 2, controlada de forma inadecuada con dieta y ejercicio, participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multi-céntrico, de 26 semanas y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con STEGLATRO. Estos pacientes, que

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

no recibieron algún tratamiento hipoglucemiante de base, fueron aleatorizados a 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO o placebo administrados una vez al día.

En la Semana 26, el tratamiento con 5 mg o 15 mg de STEGLATRO al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas en HbA1c, FPG, peso corporal y glucosa post-prandial (PPG, por *post-prandial glucose*) a las 2 h en comparación con placebo. STEGLATRO también resultó en una mayor proporción de pacientes que lograron una HbA1c <7% en comparación con placebo (ver Tabla 4 y Figura 1).

**Tabla 4: Resultados a la Semana 26 de un Estudio Controlado con Placebo de Monoterapia de STEGLATRO\***

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 151</b>	<b>N = 153</b>
Basal (promedio)	8.2	8.4	8.1
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-0.8	-1.0	0.2
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-1.0 <sup>‡</sup> (-1.2, -0.8)	-1.2 <sup>‡</sup> (-1.4, -0.9)	
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c &lt;7%</b>	44 (28.2) <sup>§</sup>	54 (35.8) <sup>§</sup>	20 (13.1)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 155</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Basal (promedio)	180.9	179.1	180.2
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-34.0	-43.4	0.6
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-34.5 <sup>‡</sup> (-42.8, -26.3)	-44.0 <sup>‡</sup> (-52.3, -35.7)	
<b>PPG a las 2 h (mg/dL)</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 148</b>	<b>N = 151</b>
Basal (promedio)	260.3	262.9	256.2
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-64.1	-62.4	4.9
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-69.0 <sup>‡</sup> (-83.2, -54.8)	-67.3 <sup>‡</sup> (-81.7, -52.9)	
<b>Peso Corporal (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Basal (promedio)	94.0	90.6	94.2
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-3.2	-3.6	-1.4
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-1.8 <sup>‡</sup> (-2.6, -0.9)	-2.2 <sup>‡</sup> (-3.0, -1.3)	

\* N incluye todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace

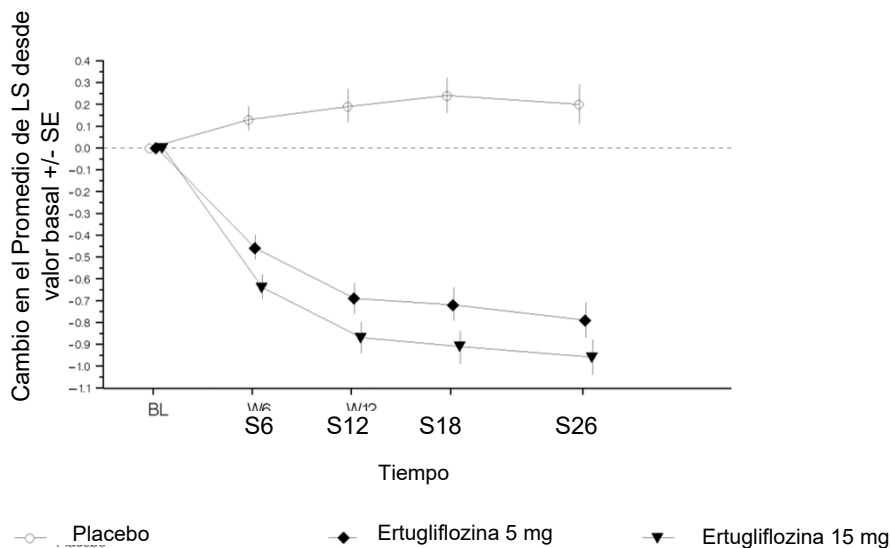
† Promedios de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, medicamento hipoglucemiante previo, eGFR basal e interacción de tiempo por tratamiento.

‡ p <0.001 comparado con placebo.

§ p <0.001 comparado con placebo (con base en comparaciones de razones de momios ajustadas a partir de un modelo de regresión logística utilizando imputación múltiple para valores de datos faltantes).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

**Figura 1: Cambio en HbA1c (%) a través del Tiempo en un Estudio de Monoterapia Controlado con Placebo y de 26 Semanas de STEGLATRO\***



\* Con base en el análisis de la población completa, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados y tratados con al menos una medición de HbA1c.

### STEGLATRO como Terapia de Adición con Metformina

Un total de 621 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con monoterapia con metformina ( $\geq 1,500$  mg/día) participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multi-céntrico, de 26 semanas y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de STEGLATRO en combinación con metformina. Los pacientes fueron aleatorizados a 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO o placebo, administrados una vez al día en adición a la terapia base con metformina.

En la Semana 26, el tratamiento con 5 mg o 15 mg de STEGLATRO al día proporcionó mejorías estadísticamente significativas en HbA1c, FPG y peso corporal en comparación con placebo. El tratamiento con 5 mg y 15 mg de STEGLATRO al día proporcionó una mejoría estadísticamente significativa en la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con placebo. STEGLATRO también resultó en una mayor proporción de pacientes que lograron una HbA1c  $< 7\%$  en comparación con placebo (ver Tabla 5 y Figura 2).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

**Tabla 5: Resultados a la Semana 26 de un Estudio Controlado con Placebo para STEGLATRO Utilizada en Combinación con Metformina\***

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Basal (promedio)	8.1	8.1	8.2
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-0.7	-0.9	-0.0
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-0.7 <sup>‡</sup> (-0.9, -0.5)	-0.9 <sup>‡</sup> (-1.1, -0.7)	
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c &lt;7%</b>	73 (35.3) <sup>§</sup>	82 (40.0) <sup>§</sup>	33 (15.8)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Basal (promedio)	168.1	167.9	169.1
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-27.5	-39.1	-0.8
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-26.7 <sup>‡</sup> (-32.9, -20.5)	-38.3 <sup>‡</sup> (-44.5, -32.0)	
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 205</b>	<b>N = 209</b>
Basal (promedio)	84.9	85.3	84.5
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-3.0	-2.9	-1.3
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-1.7 <sup>‡</sup> (-2.2, -1.1)	-1.6 <sup>‡</sup> (-2.2, -1.0)	
<b>Presión Arterial Sistólica</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 204</b>	<b>N = 209</b>
Basal (promedio)	130.5	130.2	129.3
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-4.4	-5.2	-0.7
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-3.7 <sup>¶</sup> (-6.0, -1.4)	-4.5 <sup>‡</sup> (-6.8, -2.2)	
<b>Presión Arterial Diastólica</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 204</b>	<b>N = 209</b>
Basal (promedio)	78.4	78.1	77.4
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-1.6	-2.2	0.2
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-1.8 <sup>¶</sup> (-3.2, -0.4)	-2.4 <sup>‡</sup> (-3.9, -1.0)	

\* N incluye todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

<sup>†</sup> Promedios de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, medicamento hipoglucemiante previo (monoterapia con metformina o metformina + otro AHA), eGFR basal (continua), estrato de aleatorización por estatus de menopausia (hombres, mujeres pre-menopáusicas, mujeres peri-menopáusicas o <3 años post-menopausia, mujeres con ≥3 años post-menopausia) y la interacción de tiempo por tratamiento.

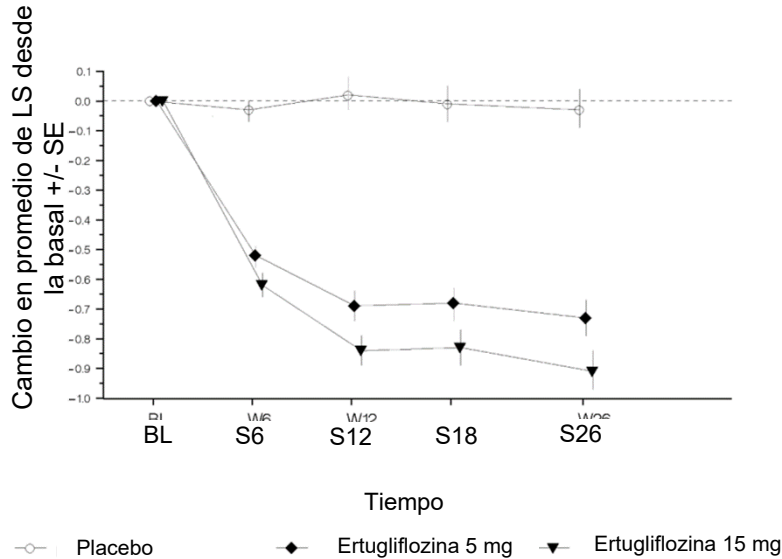
<sup>‡</sup> p ≤ 0.001 comparado con placebo.

<sup>§</sup> p < 0.001 comparado con placebo (con base en comparaciones de razones de momios ajustadas a partir de un modelo de regresión logística utilizando imputación múltiple para valores de datos faltantes).

<sup>¶</sup> p < 0.05 comparado con placebo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

**Figura 2: Cambio en HbA1c (%) a través del Tiempo en un Estudio de 26 Semanas Controlado con Placebo de STEGLATRO Utilizada en Combinación con Metformina\***



\* Con base en el análisis de la población completa, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados y tratados, con al menos una medición de HbA1c.

### Estudio Controlado con Activo de STEGLATRO vs. Glimpirida como Terapia de Adición con Metformina

Un total de 1,326 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con monoterapia con metformina participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multi-céntrico, de 52 semanas y controlado con comparador activo, para evaluar la eficacia y seguridad de STEGLATRO en combinación con metformina. Estos pacientes, que estaban recibiendo monoterapia con metformina ( $\geq 1,500$  mg/día), fueron aleatorizados a 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO o glimepirida administrados una vez al día, en adición a la continuación del tratamiento de base con metformina. La glimepirida fue iniciada a 1 mg/día y titulada hasta una dosis máxima de 6 u 8 mg/día (dependiendo de la dosis máxima aprobada en cada país) o una dosis máxima tolerada y se tituló de manera descendente para evitar o manejar la hipoglucemia. La dosis diaria promedio de glimepirida fue de 3.0 mg.

En la Semana 52, 5 mg y 15 mg de STEGLATRO proporcionaron reducciones similares en HbA1c desde el nivel basal en comparación con glimepirida, cuando se añadió al tratamiento con metformina. STEGLATRO de 15 mg fue no inferior a glimepirida después de 52 semanas de tratamiento. En la Semana 52, 15 mg de STEGLATRO resultaron en una diferencia estadísticamente significativa en el cambio del peso corporal desde el nivel basal en comparación con glimepirida (-3.4 kg para 15 mg de STEGLATRO vs. +0.9 kg para glimepirida; diferencia del tratamiento -4.3 kg;  $p < 0.001$ ). (Ver Tabla 6 y Figura 3).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

**Tabla 6: Resultados a la Semana 52 de un Estudio Controlado con Activo para Comparar STEGLATRO con Glimpirida como Terapia de Adición en Pacientes Controlados de Forma Inadecuada con Metformina\***

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Glimpirida
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Basal (promedio)	7.8	7.8	7.8
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-0.6	-0.6	-0.7
Diferencia vs. glimepirida (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	0.2 (0.1, 0.3)	0.1 <sup>‡</sup> (-0.0, 0.2)	
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c &lt;7%</b>	154 (34.4)	167 (38.0)	190 (43.5)
<b>Peso Corporal (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Basal (promedio)	87.9	85.6	86.8
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-3.0	-3.4	0.9
Diferencia contra glimepirida (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-3.9 (-4.4, -3.4)	-4.3 <sup>§</sup> (-4.8, -3.8)	

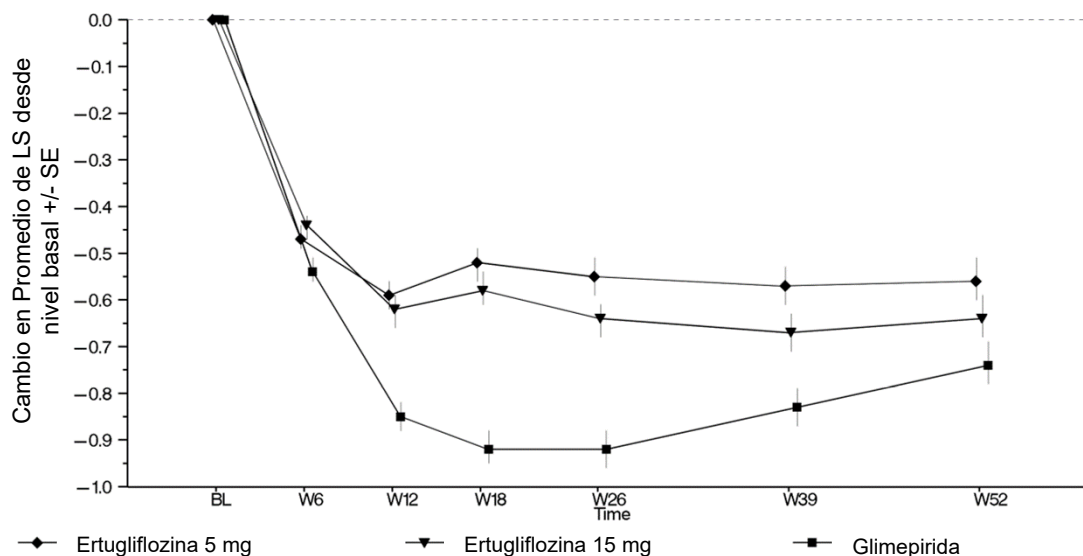
\* N incluye todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

<sup>†</sup> Promedio de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, medicamento hipoglucemiante previo (monoterapia o terapia dual), eGFR basal (continua) e interacción de tiempo por tratamiento. El tiempo se trató como una variable categórica.

<sup>‡</sup> Se declara la no-inferioridad cuando el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% de dos colas para la diferencia promedio es menor a 0.3%.

<sup>§</sup> p < 0.001 en comparación con glimepirida

**Figura 3: Cambio en HbA1c (%) a través del Tiempo en un Estudio Controlado con Activo Comparando STEGLATRO con Glimpirida como Terapia de Adición en Pacientes Controlados Inadecuadamente con Metformina\***



\* Con base en el análisis de la población completa, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados y tratados, con al menos una medición de HbA1c.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg**

---

**Estudio Factorial de STEGLATRO y Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina**

Un total de 1,233 pacientes con diabetes tipo 2 participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas y controlado con activo, para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg o 15 mg de STEGLATRO en combinación con 100 mg de sitagliptina en comparación con los componentes individuales. Los pacientes con diabetes tipo 2, controlada de forma inadecuada con monoterapia con metformina ( $\geq 1,500$  mg/día) fueron aleatorizados a uno de cinco brazos de tratamiento activo: 5 mg o 15 mg de STEGLATRO, 100 mg de sitagliptina o 100 mg de sitagliptina en combinación con 5 mg o 15 mg de STEGLATRO administrados una vez al día en adición a la continuación del tratamiento de base con metformina.

En la Semana 26, 5 mg o 15 mg de STEGLATRO, utilizados en combinación con 100 mg de sitagliptina, proporcionaron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1c y FPG en comparación con los componentes individuales (ver Tabla 7). Más pacientes que recibieron 5 mg o 15 mg de STEGLATRO en combinación con 100 mg de sitagliptina alcanzaron una HbA1c  $< 7\%$  en comparación con los componentes individuales. El tratamiento con 5 mg o 15 mg de STEGLATRO en combinación con 100 mg de sitagliptina también resultó en una reducción estadísticamente significativa del peso corporal y la presión arterial sistólica en comparación con 100 mg de sitagliptina.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

**Tabla 7: Resultados a la Semana 26 de un Estudio Factorial con STEGLATRO y Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina en Comparación con los Componentes Individuales Solos\***

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Sitagliptina 100 mg	STEGLATRO 5 mg + Sitagliptina 100 mg	STEGLATRO 15 mg + Sitagliptina 100 mg
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Basal (promedio)	8.6	8.6	8.5	8.6	8.6
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-1.0	-1.1	-1.1	-1.5	-1.5
Diferencia de Sitagliptina STEGLATRO 5 mg				-0.4 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.3) -0.5 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.3)	-0.5 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.3)
STEGLATRO 15 mg (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)					-0.4 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.3)
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c &lt;7%</b>	66 (26.4)	79 (31.9)	81 (32.8)	127 <sup>§</sup> (52.3)	120 <sup>§</sup> (49.2)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Basal (promedio)	184.1	179.5	177.4	183.8	177.2
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-35.7	-36.9	-25.6	-44.0	-48.7
Diferencia contra Sitagliptina STEGLATRO 5 mg STEGLATRO 15 mg (LS promedio <sup>†</sup> , 95% CI)				-18.4 <sup>‡</sup> (-24.0, -12.8) -8.2 <sup>¶</sup> (-13.8, -2.7)	-23.1 <sup>‡</sup> (-28.8, -17.5) -11.8 <sup>‡</sup> (-17.3, -6.2)
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Basal (promedio)	88.6	88.0	89.8	89.5	87.5
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-2.7	-3.7	-0.7	-2.5	-2.9
Diferencia contra Sitagliptina (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)				-1.8 <sup>‡</sup> (-2.5, -1.2)	-2.3 <sup>‡</sup> (-2.9, -1.6)
<b>Presión Arterial Sistólica</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Basal (promedio)	129.7	128.9	128.3	130.2	129.1
Cambio desde el valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-3.9	-3.7	-0.7	-3.4	-3.7
Diferencia contra Sitagliptina (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)				-2.8 <sup>¶</sup> (-4.7, -0.8)	-3.0 <sup>¶</sup> (-4.9, -1.1)

\* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

† Promedios de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, eGFR basal e interacción de tiempo por tratamiento.

‡ p < 0.001 en comparación al grupo control.

§ p < 0.001 en comparación con la dosis correspondiente de ertugliflozina (con base en comparaciones de razones de momios ajustadas a partir de un modelo de regresión logística utilizando imputación múltiple para valores de datos faltantes).

¶ p ≤ 0.005 en comparación al grupo control.

#### **STEGLATRO como Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina**

Un total de 463 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con metformina (≥1,500 mg/día) y 100 mg de sitagliptina una vez al día participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas de duración y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de STEGLATRO. Los pacientes fueron aleatorizados a 5 mg de STEGLATRO, 15 mg de STEGLATRO o

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

placebo administrados una vez al día además de la continuación del tratamiento de base con metformina y sitagliptina.

En la Semana 26, el tratamiento con 5 mg o 15 mg de STEGLATRO al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas en HbA1c, FPG, peso corporal y presión arterial sistólica en comparación con placebo. STEGLATRO también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7% en comparación con placebo (ver Tabla 8).

**Tabla 8: Resultados a la Semana 26 de un Estudio de Adición de STEGLATRO en Combinación con Metformina y Sitagliptina**

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Basal (promedio)	8.1	8.0	8.0
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-0.8	-0.9	-0.1
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-0.7 <sup>‡</sup> (-0.9, -0.5)	-0.8 <sup>‡</sup> (-0.9, -0.6)	
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c &lt;7%</b>	50 (32.1) <sup>‡</sup>	61 (39.9) <sup>‡</sup>	26 (17.0)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Basal (promedio)	167.7	171.7	169.6
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-26.9	-33.0	-1.8
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-25.2 <sup>‡</sup> (-32.8, -17.5)	-31.3 <sup>‡</sup> (-38.9, -23.7)	
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Basal (promedio)	87.6	86.6	86.5
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-3.3	-3.0	-1.3
Diferencia vs placebo (LS promedio <sup>†</sup> , IC del 95 %)	-2.0 <sup>‡</sup> (-2.6, -1.4)	-1.7 <sup>‡</sup> (-2.3, -1.1)	
<b>Presión arterial sistólica</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Basal (promedio)	132.1	131.6	130.2
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-3.8	-4.8	-0.9
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)	-2.9 <sup>§</sup> (-5.4, -0.5)	-3.9 <sup>§</sup> (-6.4, -1.5)	

\* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace

<sup>†</sup> Promedios de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, medicamento hipoglucemiante previo.

<sup>‡</sup> p<0.001 en comparación con placebo.

<sup>§</sup> p<0.05 en comparación con placebo.

### Terapia Inicial de Combinación de STEGLATRO y Sitagliptina

Un total de 291 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con dieta y ejercicio, participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multi-céntrico, controlado con placebo y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de STEGLATRO en combinación con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg**

---

sitagliptina. Estos pacientes, que no estaban recibiendo tratamiento hipoglucemiante de base alguno, fueron aleatorizados a 5 mg o 15 mg de STEGLATRO en combinación con sitagliptina (100 mg) o placebo una vez al día.

En la Semana 26, el tratamiento con 5 mg y 15 mg de STEGLATRO en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día proporcionó mejorías significativas en HbA1c, FPG, peso corporal, PPG a las 2 horas y presión arterial sistólica en comparación con placebo. STEGLATRO, a 5 y 15 mg en combinación con 100 mg de sitagliptina al día también resultó en una significativamente mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7% en comparación con placebo.

**Insuficiencia Renal Moderada**

También se evaluó de forma separada la eficacia de STEGLATRO en un estudio destinado a pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada (468 pacientes con eGFR  $\geq$ 30 a <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

El análisis pre-especificado de eficacia glucémica fue confundido por el uso de un medicamento hipoglucemiante concomitante prohibido. En un análisis subsecuente, excluyendo a aquellos sujetos que usaron el medicamento prohibido, 5 mg y 15 mg de ertugliflozina se asociaron con reducciones corregidas para placebo en HbA1c de -0.14% (-0.36%, 0.08%) y -0.33% (-0.55%, -0.11%).

**11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA****11.1 Clase Terapéutica**

Inhibidor del co-transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2).

**11.2 Mecanismo de Acción**

SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular de regreso a la circulación. Ertugliflozina es un inhibidor de SGLT2. Al inhibir al SGLT2, la ertugliflozina reduce la reabsorción renal de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal de glucosa, por lo tanto, incrementa la excreción urinaria de glucosa.

**11.3 Farmacodinamia*****Excreción Urinaria de Glucosa y Volumen Urinario***

En sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se observaron incrementos dependientes de la dosis en la cantidad de glucosa excretada en orina después de la administración de dosis únicas y múltiples de ertugliflozina. El modelo de dosis respuesta indica que 5 mg y 15 mg de ertugliflozina resultan en una excreción urinaria de glucosa (UGE, por *urinary glucose excretion*) cercana al máximo proporcionando la dosis de 15 mg una UGE incrementalmente mayor en relación a la dosis de 5 mg. La mejoría en la UGE se mantiene después de la administración de dosis múltiples. La UGE con ertugliflozina también resulta en incrementos en el volumen urinario.

***Electrofisiología Cardíaca***

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con comparador activo y cruzado, 42 sujetos sanos recibieron una dosis supra-terapéutica oral única de 100 mg de STEGLATRO (6.7 veces la dosis máxima recomendada), moxifloxacino y placebo. No se observó incremento en el intervalo QTc con 100 mg de ertugliflozina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg**

---

**11.4 Farmacocinética*****Introducción general***

La farmacocinética de ertugliflozina es similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Los valores promedio del AUC y de la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) plasmáticos en estado estable fueron 398 ng•hr/mL y 81.3 ng/mL, respectivamente, con 5 mg de ertugliflozina una vez al día, y 1,193 ng•hr/mL y 268 ng/mL, respectivamente, con 15 mg de ertugliflozina una vez al día. El estado estable se alcanza después de 4 a 6 días de la dosificación una vez al día con ertugliflozina. Ertugliflozina no exhibe una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta un 10-40% después de dosificación múltiple.

***Absorción***

Después de la administración oral de una dosis única de 5 mg y 15 mg de ertugliflozina, las concentraciones plasmáticas pico (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) de ertugliflozina se presentaron 1 hora después de la dosis en condiciones de ayuno. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC plasmáticos de ertugliflozina incrementan de forma proporcional a la dosis después de dosis únicas de 0.5 mg a 300 mg y después de dosis múltiples de 1 mg a 100 mg. La biodisponibilidad oral absoluta de ertugliflozina después de la administración de una dosis de 15 mg es de aproximadamente 100%.

La administración de ertugliflozina con una comida rica en grasas y en calorías disminuye la  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina en un 29% y prolonga la  $T_{m\acute{a}x}$  en 1 hora, pero no altera el AUC en comparación con el estado de ayuno. El efecto observado de los alimentos en la farmacocinética de ertugliflozina no se considera clínicamente relevante, y se puede administrar ertugliflozina con o sin alimentos. En estudios clínicos Fase 3, STEGLATRO fue administrada independientemente de los alimentos.

***Distribución***

El volumen de distribución promedio en estado estable de ertugliflozina después de una dosis intravenosa es de 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 altera de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La relación de la concentración sangre-a-plasma de ertugliflozina es de 0.66.

***Metabolismo***

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

***Eliminación***

La depuración plasmática sistémica promedio después de una dosis intravenosa de 100 µg fue de 11.2 L/h. La vida media de eliminación promedio en pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal se estimó en 16.6 horas con base en el análisis farmacocinético poblacional. Después de la administración oral de una solución de [ $^{14}C$ ]-ertugliflozina a sujetos sanos, aproximadamente 40.9% y 50.2% de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó en heces y orina, respectivamente. Sólo el 1.5% de la dosis administrada se excretó como ertugliflozina sin cambio en la orina y 33.8% como ertugliflozina sin cambio en las heces, lo que probablemente se debe a la excreción biliar de los metabolitos glucurónidos y la hidrólisis subsecuente al medicamento original.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

---

### ***Poblaciones Especiales***

#### ***Insuficiencia Renal***

En un estudio de farmacología clínica de Fase 1 en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por la eGFR), después de la administración de una dosis única de 15 mg de STEGLATRO, los incrementos promedio en el AUC de ertugliflozina fueron  $\leq 1.7$  veces, en comparación con sujetos con función renal normal. Estos incrementos en el AUC de ertugliflozina no se consideran clínicamente relevantes. No hubo diferencias clínicamente significativas en los valores de  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina entre los diferentes grupos de función renal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas disminuyó conforme aumentó la gravedad de la insuficiencia renal [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.3)]. La unión de ertugliflozina a proteínas plasmáticas no se vio afectada en pacientes con insuficiencia renal.

#### ***Insuficiencia Hepática***

La insuficiencia hepática moderada (con base en la clasificación de Child-Pugh) no resultó en un incremento en la exposición de ertugliflozina. El AUC de ertugliflozina disminuyó aproximadamente 13% y la  $C_{\text{máx}}$  disminuyó aproximadamente 21% en comparación con sujetos con función hepática normal. Esta disminución en la exposición a ertugliflozina no se considera clínicamente significativa. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh (grave). La unión de ertugliflozina a proteínas plasmáticas no se vio afectada en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

#### ***Pediátrica***

No se han realizado estudios con STEGLATRO en pacientes pediátricos.

#### ***Efectos de la Edad, Peso Corporal, Género y Raza***

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, la edad, peso corporal, género y raza no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ertugliflozina.

### **11.5 Estudios de Interacciones Farmacológicas**

#### ***Evaluación In Vitro de Interacciones Farmacológicas***

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

#### ***Evaluación In Vivo de Interacciones Farmacológicas***

No se recomienda ajustar la dosis de STEGLATRO cuando se co-administra con medicamentos prescritos comúnmente. La farmacocinética de ertugliflozina fue similar con y sin la co-administración de metformina, glimepirida, sitagliptina y simvastatina en sujetos sanos (ver Figura 4). La co-administración de ertugliflozina con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina una vez al día (un inductor de las enzimas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg**

---

UGT y CYP) resultó en reducciones promedio de aproximadamente 39% y 15% en el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina, respectivamente, respecto a ertugliflozina administrada sola. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes. Ertugliflozina no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, sitagliptina y simvastatina cuando se co-administró a sujetos sanos (ver Figura 5).

El modelo de PK basado fisiológicamente (PBPK, por *physiologically-based PK*) sugiere que la co-administración de ácido mefenámico (inhibidor de UGT) puede incrementar el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina 1.51 y 1.19 veces, respectivamente. Estos cambios predichos en la exposición no se consideran clínicamente relevantes.

**Efectos de Otros Fármacos en la Farmacocinética de Ertugliflozina (ver Figura 4)**

En estudios de interacciones farmacológicas se han evaluado los efectos de fármacos co-administrados sobre la farmacocinética de ertugliflozina.

**Sitagliptina**

La administración de dosis únicas de 100 mg de sitagliptina no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La relación de las medias geométricas (GMR, por *geometric mean ratios*) y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina en co-administración con sitagliptina versus ertugliflozina sola fueron de 102.27% (99.72%, 104.89%) y 98.18% (91.20%, 105.70%), respectivamente.

**Metformina**

La administración de dosis únicas de 1,000 mg de metformina no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina en co-administración con metformina versus ertugliflozina sola fueron 100.34% (97.43%, 103.34%) y 97.14% (88.77%, 106.30%), respectivamente.

**Glimepirida**

La administración de dosis únicas de 1 mg de glimepirida no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina en co-administración con glimepirida versus ertugliflozina sola fueron 102.11% (97.19%, 107.27%) y 98.20% (92.17%, 104.63%), respectivamente.

**Simvastatina**

La administración de dosis únicas de 40 mg de simvastatina no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina en co-administración con simvastatina versus ertugliflozina sola fueron 102.40% (99.57%, 105.31%) y 105.16% (98.26%, 112.54%), respectivamente.

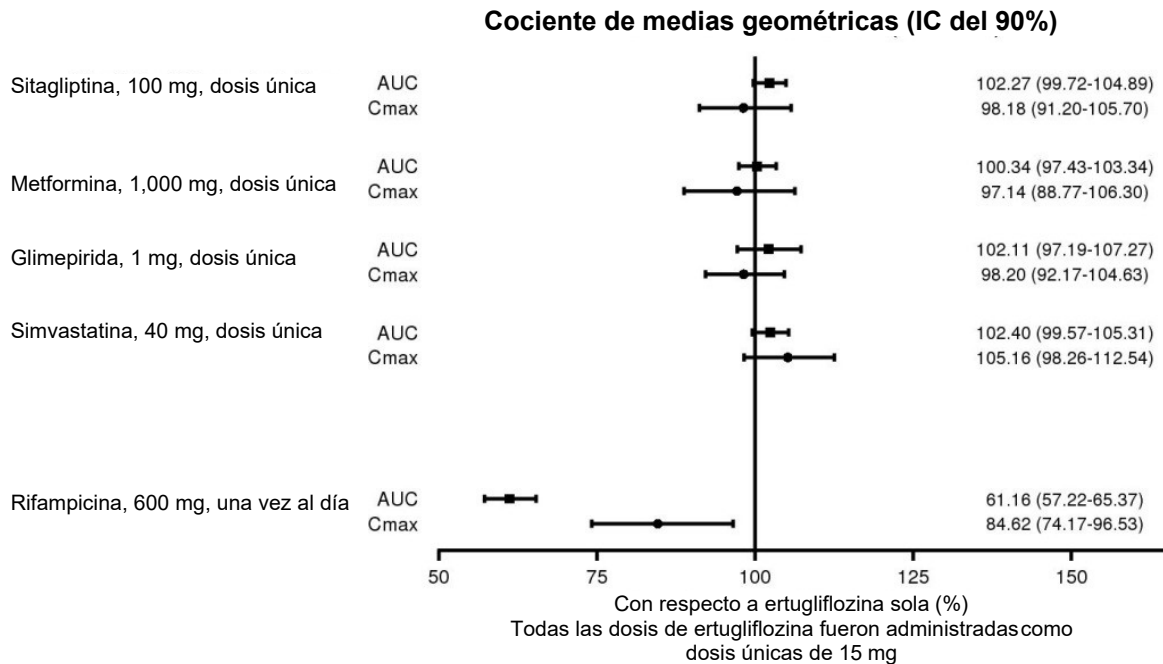
**Rifampicina**

La administración de dosis múltiples de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 10 días se asoció con una disminución en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de ertugliflozina en co-administración con rifampicina versus ertugliflozina sola fueron 61.16% (57.22%, 65.37%) y 84.62% (74.17%, 96.53%), respectivamente.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

**Figura 4: Efectos de Otros Fármacos en la Farmacocinética de Ertugliflozina**



### Efectos de Ertugliflozina en la Farmacocinética de Otros Fármacos (ver Figura 5)

En los estudios de interacciones farmacológicas se evaluaron los efectos de ertugliflozina en la farmacocinética de fármacos co-administrados.

#### **Sitagliptina**

No se observó un cambio clínicamente significativo en la exposición de sitagliptina después de la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de sitagliptina con 15 mg de ertugliflozina en comparación con sitagliptina sola. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>max</sub> de sitagliptina en co-administración con ertugliflozina versus sitagliptina sola fueron 101.67% (98.40%, 105.04%) y 101.68% (91.65%, 112.80%), respectivamente.

#### **Metformina**

No se observó cambio clínicamente significativo en la exposición de metformina después de la administración concomitante de una dosis única de 1,000 mg de metformina con 15 mg de ertugliflozina en comparación con metformina sola. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentaje) del AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>max</sub> de metformina en co-administración con ertugliflozina versus metformina sola fueron 100.94% (90.62%, 112.44%) 94.00% (82.94%, 106.55%), respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg**

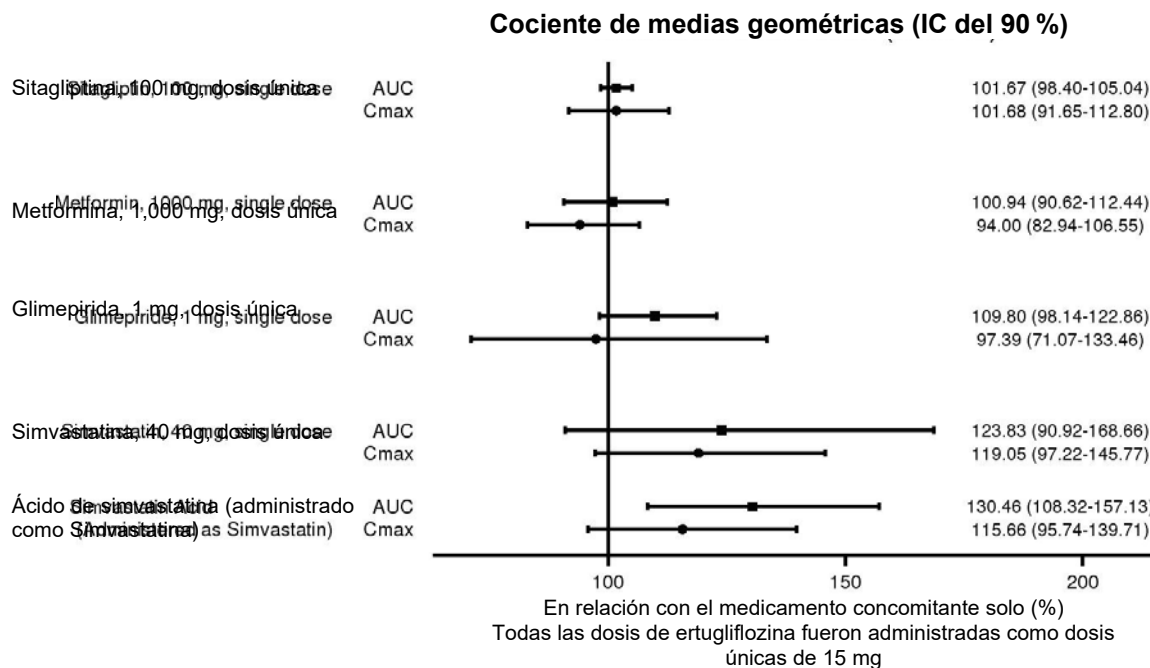
**Glimepirida**

No se observó algún cambio clínicamente significativo en la exposición de glimepirida después de la administración concomitante de una dosis única de 1 mg de glimepirida con 15 mg de ertugliflozina en comparación con glimepirida sola. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentaje) del AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de glimepirida en co-administración con ertugliflozina versus glimepirida sola fueron de 109.80% (98.14%, 122.86%) y 97.39% (71.07%, 133.46%), respectivamente.

**Simvastatina**

La co-administración de una dosis única de 40 mg de simvastatina con una dosis única de 15 mg de ertugliflozina resultó en un pequeño incremento, que no fue clínicamente significativo en el AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de simvastatina y ácido de simvastatina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de simvastatina en co-administración con ertugliflozina versus simvastatina sola fueron de 123.83% (90.92%, 168.66%) y 119.05% (97.22%, 145.77%), respectivamente. La GMR y el IC del 90% del AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> del ácido de simvastatina en co-administración con ertugliflozina versus simvastatina sola fueron de 130.46% (108.32%, 157.13%) y 115.66% (95.74%, 139.71%), respectivamente.

**Figura 5: Efectos de Ertugliflozina Sobre la Farmacocinética de Otros Fármacos**



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg

#### 12. NOMBRE DEL FÁRMACO

STEGLATRO 5 (5 mg de ertugliflozina)  
STEGLATRO 15 (15 mg de ertugliflozina)

#### 13. FORMA FARMACÉUTICA

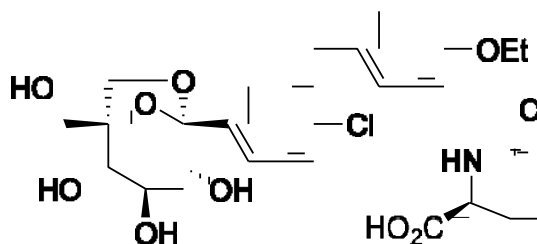
Comprimidos recubiertos.

#### 14. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

##### 14.1 Química

Los comprimidos recubiertos de ertugliflozina contienen ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, la forma aislada del ingrediente activo ertugliflozina. El nombre químico del ácido L-piroglutámico de ertugliflozina es (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol, compuesto con (2S)-5-oxopirrolidina-2-ácido carboxílico. La fórmula molecular es  $C_{27}H_{32}ClNO_{10}$  y el peso molecular es 566.00.

La estructura química es:



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

##### 14.2 Composición

###### Ingrediente Activo

Los comprimidos recubiertos de ertugliflozina contienen 6.48 o 19.43 mg de ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, que es equivalente a 5 y 15 mg del ingrediente activo ertugliflozina.

###### Ingredientes Inactivos (Lista de excipientes)

Cada comprimido recubierto de ertugliflozina contiene los siguientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLATRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 mg**

---

ingredientes inactivos: (Colocar listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)

**14.3 Almacenamiento**

Almacenar fuera del alcance y de la vista de los niños a no más de 30°C

**14.4 Disponibilidad**

STEGLATRO 5 (5 mg de ertugliflozina) se encuentra disponible en envases con x comprimidos recubiertos

STEGLATRO 15 (15 mg de ertugliflozina) se encuentra disponible en envases con x comprimidos recubiertos