

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

### 1. INDICACIONES Y USO

STEGLUJAN<sup>1</sup> (ertugliflozina y fosfato de sitagliptina) **está indicado como un complemento de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con ertugliflozina y sitagliptina es apropiado.**

### 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 General

La dosis inicial recomendada de STEGLUJAN es de 5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran STEGLUJAN, la dosis se puede aumentar a 15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina, una vez al día, si es necesario control glucémico adicional.

Para los pacientes tratados con ertugliflozina que están en proceso de cambio a STEGLUJAN, se puede mantener la dosis de ertugliflozina.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de STEGLUJAN [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.2)].

#### 2.2 Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con STEGLUJAN y de forma periódica después [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4)].

No se recomienda el inicio de STEGLUJAN 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 (5.4) y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)]

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

#### 2.3 Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina

La co-administración de STEGLUJAN con insulina o un secretagogo de insulina puede requerir

dosis más bajas de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.5)]

### 3. INSTRUCCIONES DE USO

No aplica.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

### 4. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a STEGLUJAN, ertugliflozina o fosfato de sitagliptina.

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

### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### General

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

#### 5.1 Pancreatitis

Ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no fatal [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)], en pacientes que toman sitagliptina, un componente de STEGLUJAN. Los pacientes deben ser informados del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y grave. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de suspender sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el uso de STEGLUJAN y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

#### 5.2 Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de STEGLUJAN [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 (≥65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar STEGLUJAN, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si así está indicado. Monitoree signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

#### 5.3 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 sus siglas en inglés, *sodium glucose co-transporter 2*) y se han reportado casos en estudios clínicos con ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN. STEGLUJAN no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con STEGLUJAN que se presenten con signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles de sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores 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 STEGLUJAN, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

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 debido a

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

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.

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

#### 5.4 Deterioro de la Función Renal

Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, 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 STEGLUJAN y después de forma periódica. 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>.

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

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina provocan hipoglucemia. Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina [VER 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina, un componente de STEGLUJAN, en combinación con insulina o una sulfonilurea. 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 STEGLUJAN.

#### 5.6 Infecciones Micóticas Genitales

Ertugliflozina, un componente de STEGLUJAN, incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En los 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.

#### 5.7 Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina, un componente de STEGLUJAN. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, suspenda STEGLUJAN, valore otras causas potenciales del evento e inicie tratamiento alternativo para la diabetes [ver 4. CONTRAINDICACIONES y 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1).]

#### 5.8 Penfigoide Ampolloso

Se han reportado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requirieron

hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos reportados, los pacientes se recuperaron típicamente con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la suspensión del inhibidor de DPP-4. Diga a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben STEGLUJAN. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender STEGLUJAN y se debe considerar una interconsulta al dermatólogo para diagnóstico y tratamiento apropiados.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

### 5.9 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 ertuglifozina en ensayos clínicos. El tratamiento con SGLT2 inhibidores 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.

### 5.10. 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 ertuglifozina 5 mg y en 8 (0,5%) pacientes en el Grupo ertuglifozina 15 mg. Una asociación causal entre ertuglifozina y la amputación de miembros inferiores no se ha establecido definitivamente.

Antes de iniciar STEGLUJAN, 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 STEGLUJAN 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 STEGLUJAN si estas se producen complicaciones.

### 5.11. 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 mujeres. Los acontecimientos graves han incluido hospitalización, cirugías múltiples y muerte.

Los pacientes tratados con STEGLUJAN 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 STEGLUJAN, monitoree los niveles de glucosa sanguínea e instaure una terapia alternativa para el control glicémico.

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

Pueden ocurrir aumentos de LDL-C relacionados con la dosis [consulte Reacciones adversas ]. Monitorear y tratar según corresponda.

### 5.13 Insuficiencia cardíaca

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) e insuficiencia cardíaca en los ensayos para otros dos miembros de la clase de inhibidores de DPP-4. Estos ensayos evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Considere los riesgos y beneficios de STEGLUJAN antes de iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, como aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca y

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

antecedentes de insuficiencia renal, y observe a estos pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante la terapia. Informe a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca para que comuniquen inmediatamente si ocurren dichos síntomas. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, evalúe y maneje de acuerdo con los estándares actuales de atención y considere la interrupción de STEGLUJAN.

### **5.14 Artralgia severa e incapacitante**

Posterior a la comercialización se ha comunicado sobre la ocurrencia de artralgia grave e incapacitante en pacientes que toman inhibidores de DPP-4. El tiempo de aparición de los síntomas después del inicio de la terapia farmacológica varió de un día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al suspender la medicación. Un subconjunto de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar con el mismo medicamento o un inhibidor de DPP-4 diferente. Considere los inhibidores de DPP-4 como una posible causa de dolor articular severo y suspenda el medicamento si es apropiado.

## 6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### **6.1 Interacciones Farmacológicas con Ertugliflozina**

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

### **6.2 Interacciones Farmacológicas con Sitagliptina**

En estudios de interacciones farmacológicas, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Con base en estos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8 o 2C9. Con base en los datos *in vitro*, no se espera que sitagliptina inhiba CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 o que induzca al CYP3A4.

#### **Metformina**

La co-administración de múltiples dosis dos veces al día de metformina con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

#### **Medicamentos Administrados Comúnmente a Pacientes con Diabetes Tipo 2**

Se han realizado análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron sitagliptina. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes anti-plaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), anti-hipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores de canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (por ejemplo, bupropión, fluoxetina, sertralina), anti-histamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

#### **Digoxina**

Hubo un ligero incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y la concentración máxima promedio ( $C_{max}$ , 18%) de digoxina con la co-administración de sitagliptina. Estos incrementos no se consideran clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben vigilarse de manera adecuada. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina o de STEGLUJAN.

#### **Ciclosporina**

El AUC y la  $C_{max}$  de sitagliptina incrementaron aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la co-administración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente sustrato inhibidor de la glucoproteína-p. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. No se recomienda ajuste de la dosis de STEGLUJAN cuando se co-administra con ciclosporina u otros inhibidores de la glucoproteína-p (por ejemplo, ketoconazol).

### **6.3 Ertugliflozina – Interferencia con Pruebas de Laboratorio**

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

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contengan 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 glucémico.

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

No se recomienda monitorear el control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables en la valoración del control glucémico en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

## **7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **7.1 Embarazo**

#### **STEGLUJAN**

No hay estudios adecuados y bien controlados de STEGLUJAN o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Con base en los resultados de estudios en animales, ertugliflozina puede afectar el desarrollo y maduración renales. No se recomienda STEGLUJAN durante el embarazo.

#### **Ertugliflozina**

En estudios en animales, ertugliflozina no afectó de manera 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 dosis maternas tóxicas 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 posterior al nacimiento (PND, por *post-natal day*) 21 al PND 90, un período de desarrollo renal que corresponde al 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.

#### **Sitagliptina**

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg o en conejas a las que se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición humana con base en la dosis humana diaria recomendada de 100 mg/día para adultos). En ratas, se observó un ligero aumento en la incidencia de malformaciones fetales en las costillas (costillas

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

ausentes, hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1,000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición humana con base en la dosis humana diaria recomendada de 100 mg/día). Se observaron ligeras disminuciones en los pesos corporales promedio previo al destete en ambos sexos y aumento del peso corporal de los machos después del destete en los descendientes de ratas a las que se les administró una dosis oral de 1,000 mg/kg/día. Sin embargo, los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta humana.

#### 7.2 Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de ertugliflozina o sitagliptina en la leche humana, los efectos en el lactante, o los efectos en la producción de leche. Ertugliflozina y sitagliptina están presentes 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, con base en información con ertugliflozina [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 deberá administrarse STEGLUJAN durante la lactancia.

#### 7.3 Uso Pediátrico

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

#### 7.4 Uso Geriátrico

##### **STEGLUJAN**

No se recomienda ajustar la dosis de STEGLUJAN con base en la edad.

##### **Ertugliflozina**

A lo largo del programa clínico, un total de 876 (25.7%) pacientes tratados con ertugliflozina tenían 65 años 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 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 ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina y el comparador, respectivamente [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.2) y 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Se espera que STEGLUJAN tenga una menor eficacia en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal [ver 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)].

##### **Fosfato de sitagliptina**

En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de sitagliptina en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) fueron comparables a lo observado en pacientes más jóvenes ( $< 65$  años).

#### 7.5 Insuficiencia Renal

##### **Ertugliflozina**

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada se evaluaron la eficacia y seguridad de ertugliflozina. En este estudio, 202 pacientes expuestos a ertugliflozina tuvieron una eGFR entre 45 y 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y 111 pacientes expuestos a ertugliflozina tuvieron una eGFR entre 30 y 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La eficacia reductora de glucosa de ertugliflozina 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 ertugliflozina tuvieron incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR, así como mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la función renal y la depleción del volumen [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2), 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4), y 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)].

No se han establecido la eficacia y seguridad de ertugliflozina en pacientes con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por las siglas en inglés para *end-stage renal disease*) o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

que reciben diálisis. No se espera que ertugliflozina sea efectiva en estas poblaciones de pacientes.

**7.6 Insuficiencia Hepática**

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

**8. REACCIONES ADVERSAS****8.1 Experiencia de Estudios Clínicos*****Ertugliflozina y Sitagliptina***

Se ha evaluado la seguridad de la administración concomitante de ertugliflozina y sitagliptina en 990 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en tres estudios; un estudio factorial de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en comparación con los componentes individuales, un estudio controlado con placebo de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina como terapia de adición a 100 mg de sitagliptina y metformina una vez al día, y un estudio controlado con placebo de terapia inicial con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina una vez al día en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día [ver 10. ESTUDIOS CLÍNICOS]. La incidencia y tipo de reacciones adversas en estos tres estudios fueron similares a las reacciones adversas observadas con ertugliflozina. No hubo reacciones adversas adicionales identificadas en estos tres estudios que incluyeron sitagliptina, en relación con los tres estudios controlados con placebo con ertugliflozina (ver a continuación).

***Ertugliflozina******Conjunto de Estudios Controlados con Placebo***

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo, de 26 semanas de duración. Ertugliflozina se utilizó 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 ertugliflozina con una exposición promedio de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de ertugliflozina (N=519), 15 mg de ertugliflozina (N=510), o placebo (N=515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADR, por las siglas en inglés para *adverse drug reactions*) incluidas en la Tabla 1 se presentan por Clase de Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés, *System Organ Class*).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

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

Reacción Adversa por Clase de Órganos y Sistemas Corporales	Ertugliflozina 5 mg %	Ertugliflozina 15 mg %	Placebo %
	<b>N = 519</b>	<b>N = 510</b>	<b>N = 515</b>
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 mamas			
Prurito vulvovaginal	1.0	1.2	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.3	1.0	0.2

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

<sup>†</sup> 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 ertugliflozina (N=267), 15 mg de ertugliflozina (N=265).

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

<sup>§</sup> Incluye: sed y polidipsia.

#### *Depleción de Volumen*

La ertugliflozina ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con depleción del 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 (p. ej., deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con ertugliflozina 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 ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina 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 los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina y placebo, respectivamente. La ertugliflozina también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.2) 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 ertugliflozina y en 0.0% de los pacientes tratados con el comparador [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.3)].

#### *Deterioro de la Función Renal*

El uso de ertugliflozina 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 ertugliflozina [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4) 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		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 499</b>	<b>N = 492</b>	<b>N = 496</b>
		-2.7	-3.1	-0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 465</b>	<b>N = 454</b>	<b>N = 442</b>
		0.00	0.01	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 472</b>	<b>N = 461</b>	<b>N = 448</b>
		0.5	-0.6	0.7
<b>Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida</b>				
		<b>Ertugliflozina 5 mg</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg</b>	<b>Glimepirida</b>
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 430</b>	<b>N = 429</b>	<b>N = 427</b>
		0.81	0.82	0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 416</b>	<b>N = 412</b>	<b>N = 418</b>
		0.02	0.02	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 434</b>	<b>N = 423</b>	<b>N = 428</b>
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	<b>N = 343</b>	<b>N = 353</b>	<b>N = 354</b>
		0.00	0.00	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<b>N = 357</b>	<b>N = 362</b>	<b>N = 364</b>
		0.7	0.7	0.1
<b>Estudio en Insuficiencia Renal Moderada de 52 Semanas</b>				
		<b>Ertugliflozina 5 mg</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
Basal		<b>N = 158</b>	<b>N = 155</b>	<b>N = 154</b>
	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	46.8	46.9	46.0
Cambio a la Semana 6		<b>N = 153</b>	<b>N = 149</b>	<b>N = 145</b>
	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26		<b>N = 136</b>	<b>N = 127</b>	<b>N = 125</b>
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52*		<b>N = 120</b>	<b>N = 106</b>	<b>N = 115</b>
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-2.6	-1.2	0.2
Cambio post-tratamiento (Semana 54)*		<b>N = 120</b>	<b>N = 106</b>	<b>N = 115</b>
	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.5	1.9	1.8

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

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con la función renal (por ejemplo, daño renal agudo, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con ertugliflozina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue del 2.5%, 1.3%, y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

hipoglucemia en donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo la 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 STEGLUJAN se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.5)].

**Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General<sup>†</sup> y Grave<sup>†</sup> en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador**

<b>Monoterapia (26 semanas)</b>	<b>Ertugliflozina 5 mg (N =156)</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg (N = 152)</b>	<b>Placebo (N = 153)</b>		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
<b>Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)</b>	<b>Ertugliflozina 5 mg (N = 207)</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg (N = 205)</b>	<b>Placebo (N = 209)</b>		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
<b>Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de Adición Combinada con Metformina</b>	<b>Ertugliflozina 5 mg (N = 448)</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg (N = 440)</b>	<b>Glimepirida (N = 437)</b>		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
<b>Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)</b>	<b>Ertugliflozina 5 mg (N = 250)</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg (N = 248)</b>	<b>Sitagliptina (N = 247)</b>	<b>Ertugliflozin a 5 mg + Sitagliptina (N = 243)</b>	<b>Ertugliflozi na 15 mg + Sitagliptina (N = 244)</b>
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)
<b>Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)</b>	<b>Ertugliflozina 5 mg (N = 156)</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg (N = 153)</b>	<b>Placebo (N = 153)</b>		
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>Ertugliflozi- na 5 mg + Sitagliptina (N = 98)</b>	<b>Ertugliflozi- na 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>Ertugliflozina 5 mg (N = 148)</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg (N = 143)</b>	<b>Placebo (N = 133)</b>		

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 grave: 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 9.1%, 12.2% y 3.0% de las mujeres tratadas con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.6).]

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p.ej., balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en 3.7%, 4.2%, y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, 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 0.2% y 0% de los pacientes tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.6).]

#### **Sitagliptina**

En estudios clínicos con sitagliptina se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

*Infecciones e infestaciones:* infección de las vías respiratorias superiores<sup>1</sup>; infección fúngica cutánea<sup>1</sup>; influenza<sup>2</sup>

*Trastornos del sistema nervioso:* cefalea<sup>1, 2, 3</sup>

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:* tos<sup>1</sup>

*Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal<sup>4</sup>; náusea<sup>1,4</sup>; vómito<sup>1,3,4</sup>, diarrea<sup>1,3,4</sup>, dispepsia<sup>3</sup>; flatulencia<sup>3</sup>

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:* edema periférico<sup>1</sup>

*Investigaciones:* disminución de la glucosa sanguínea<sup>5</sup>

1. Observado en un estudio de sitagliptina en combinación con metformina y rosiglitazona.
2. Observado en un estudio de sitagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (con o sin metformina).
3. Observado en un estudio factorial de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con metformina.
4. Observado en un análisis de conjunto pre-especificado de cuatro estudios clínicos de sitagliptina como monoterapia o como terapia de adición combinada con metformina o pioglitazona.
5. Observado en un estudio de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con pioglitazona.

En un análisis conjunto de dos estudios de monoterapia, el estudio de adición a metformina, y el estudio de adición a pioglitazona, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue de 1.2% en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y 0.9% en pacientes tratados con placebo. En los estudios de adición a sulfonilurea y de adición a insulina, también se reportó hipoglucemia de manera más común en pacientes tratados con sitagliptina en comparación con placebo. En el estudio de adición a glimepirida

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

(+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 12.2% en los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y de 1.8% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de adición a insulina (+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 15.5% en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y de 7.8% en pacientes tratados con placebo. En todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición concurrente de glucosa en sangre, aunque la mayoría (74%) de los reportes de hipoglucemia se acompañaron de una medición de glucosa sanguínea  $\leq 70$  mg/dL.

*Pancreatitis:* en un análisis conjunto de 19 estudios clínicos doble ciego, que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de sitagliptina (N=5,429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N=4,817), la incidencia de eventos no adjudicados de pancreatitis aguda fue de 0.1 por 100 pacientes-años en cada grupo (cuatro pacientes con un evento en 4,708 pacientes-años para sitagliptina y cuatro pacientes con un evento en 3,942 pacientes-años para el control). Ver también *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*, a continuación [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1)].

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo el intervalo QTc) en pacientes tratados con sitagliptina.

*Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS:* El Estudio para Evaluar Desenlaces Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS, por las siglas en inglés para *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) incluyó 7,332 pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día (o 50 mg una vez al día si el valor basal de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) era  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), y 7,339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos se agregaron a la atención habitual, enfocándose hacia los estándares regionales para HbA1c y factores de riesgo CV. La población de estudio incluyó un total de 2,004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1,034 tratados con placebo). La incidencia general de eventos adversos graves en pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas a la diabetes mostró incidencias similares entre los grupos, incluyendo infecciones (18.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 17.7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 1.5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue en general similar al de la población general.

En la población con intención de tratar, entre los pacientes que estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2.7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2.5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1.0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0.3% en pacientes tratados con sitagliptina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de malignidad confirmada por adjudicación fue de 3.7% en pacientes tratados con sitagliptina y de 4.0% en pacientes tratados con placebo.

#### **Experiencia Posterior a la Comercialización:**

##### *Sitagliptina*

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la comercialización de sitagliptina como monoterapia y/o en combinación con otros agentes anti-hiperglucémicos. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens- Johnson [ver 4. CONTRAINDICACIONES y 5. PRECAUCIONES (5.7)], pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necrotizante fatal y no fatal [ver 5. PRECAUCIONES (5.1)]; empeoramiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (que algunas veces requirió diálisis); penfigoide ampoloso [ver 5. PRECAUCIONES (5.8)]; infección de tracto respiratorio superior; estreñimiento; vómito; cefalea; artralgia; mialgia; dolor en extremidades; dolor de espalda; prurito.

#### **Pruebas de Laboratorio**

##### *Ertugliflozina*

##### 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 ertugliflozina. 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 ertugliflozina y 15 mg de ertugliflozina, 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 ertugliflozina, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de ertugliflozina, 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 del tratamiento, 0.2%, 0.4%, y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, 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 ertugliflozina, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, 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 nivel basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, 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.

##### *Sitagliptina*

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina en comparación con los pacientes tratados con placebo. A través de los estudios clínicos, se observó un pequeño incremento en el recuento de glóbulos blancos (una diferencia de aproximadamente 200 células/microL en glóbulos blancos frente a placebo; valor basal promedio de glóbulos blancos de aproximadamente 6,600 células/microL) debido a un incremento de neutrófilos. Esta observación se notó en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****9. SOBREDOSIS****STEGLUJAN**

En caso de una sobredosis, utilice las medidas de apoyo usuales (p. ej., remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico que incluya la obtención de un electrocardiograma, e instituir tratamiento de soporte) como lo indique el estado clínico del paciente.

**Ertugliflozina**

No se ha estudiado la eliminación de ertugliflozina mediante hemodiálisis.

**Sitagliptina**

Durante estudios clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron generalmente bien toleradas. En un estudio, se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes, a una dosis de 800 mg de sitagliptina [ver 11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA (11.3)]. No hay experiencia con dosis mayores a 800 mg en estudios clínicos. En estudios de Fase I de dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg por día durante periodos de hasta 10 días y de 400 mg por día para periodos de hasta 28 días.

Sitagliptina es modestamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente el 13.5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse una hemodiálisis prolongada si es clínicamente adecuada. No se sabe si la sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

**10. ESTUDIOS CLÍNICOS**

Se han estudiado la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con sitagliptina en tres estudios clínicos Fase 3, multi-céntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador activo y con placebo, que incluyeron 1,985 pacientes con diabetes tipo 2. Estos estudios incluyeron blancos, Hispanos, negros, Asiáticos y otros grupos raciales y étnicos, y pacientes con un rango de edad de 21 a 85 años.

En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con ertugliflozina en combinación con sitagliptina produjo mejorías clínica y estadísticamente significativas en HbA1c y glucosa plasmática en ayuno (FPG, por las siglas en inglés *fasting plasma glucose*) en comparación con placebo o el comparador activo.

En los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con ertugliflozina en combinación con sitagliptina, la mejora en HbA1c generalmente fue similar entre los sub-grupos definidos por edad, sexo y raza.

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

Un total de 1,233 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ciego, multi-céntrico, de 26 semanas de duración, controlado con activo para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg o 15 mg de STEGLUJAN en combinación con 100 mg de sitagliptina, comparado con los componentes individuales. Los pacientes con diabetes tipo 2 controlados de manera inadecuada con monoterapia con metformina ( $\geq 1,500$  mg/día) se aleatorizaron a uno de cinco brazos de tratamiento activo: 5 mg o 15 mg de ertugliflozina, 100 mg de sitagliptina, o 100 mg de sitagliptina en combinación con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina 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 ertugliflozina utilizados en combinación con 100 mg de sitagliptina proporcionaron mejorías estadísticamente significativas en HbA1c y FPG en comparación con los componentes individuales (ver Tabla 4). Más pacientes que recibieron 5 mg o 15 mg de ertugliflozina 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 ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina también resultó en una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal y la presión arterial sistólica en comparación con 100 mg de sitagliptina.

**Tabla 4: Resultados a la Semana 26 de un Estudio Factorial con Ertugliflozina y Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina en Comparación con los Componentes Individuales Solos\***

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 5 mg de Ertugliflozina				-0.4 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.3) -0.5 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.3)	-0.5 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.3)
15 mg de Ertugliflozina (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 de Sitagliptina 5 mg de Ertugliflozina 15 mg de Ertugliflozina (promedio de LS <sup>†</sup> , IC del 95%)				-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 de 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 valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-3.9	-3.7	-0.7	-3.4	-3.7
Diferencia de 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, tratados, que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

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

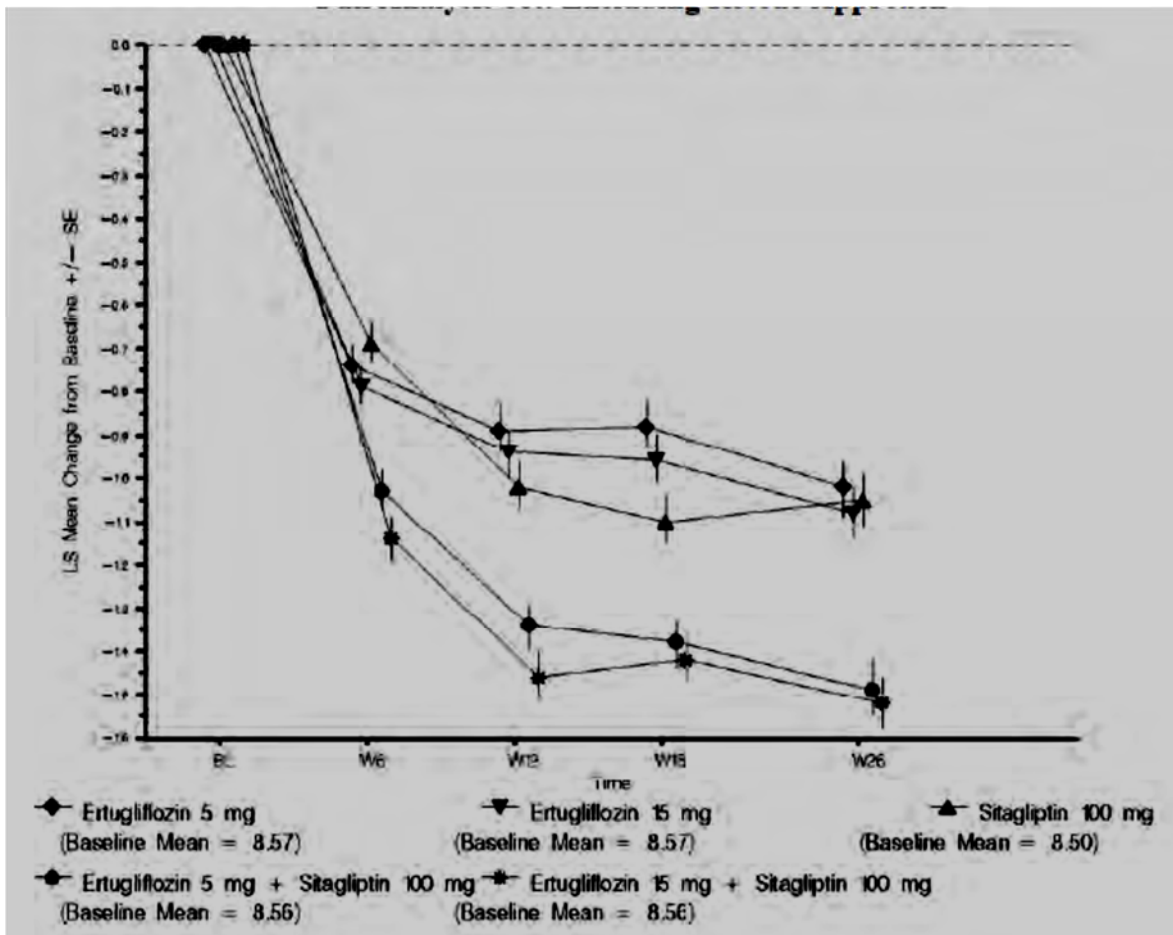
<sup>‡</sup> p < 0.001 en comparación con el grupo control.

<sup>§</sup> p < 0.001 en comparación con la dosis correspondiente de ertugliflozina o sitagliptina (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 ≤ 0.005 en comparación con el grupo control.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Figura 1: Cambio en HbA1c (%) a través del Tiempo en un Estudio Factorial con Ertugliflozina y Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina en Comparación con los Componentes Individuales\***



### Ertugliflozina como Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina

Un total de 463 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con metformina ( $\geq 1,500$  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 ertugliflozina. Los pacientes fueron aleatorizados a 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, o 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 ertugliflozina una vez al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas en HbA1c, FPG, peso corporal y presión arterial sistólica en comparación con placebo. Ertugliflozina también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c  $< 7\%$  en comparación con placebo (ver Tabla 5).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Tabla 5: Resultados a la Semana 26 de un Estudio de Adición de Ertugliflozina en Combinación con Metformina y Sitagliptina\***

	<b>Ertugliflozina 5 mg</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<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 (promedio de LS <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 aleatorizado, 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 Ertugliflozina 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 ertugliflozina en combinación con sitagliptina. Estos pacientes, que no estaban recibiendo tratamiento hipoglucemiante de base alguno, fueron aleatorizados a 5 mg o 15 mg de ertugliflozina 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 ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día, proporcionó mejorías significativas en HbA1c, FPG, PPG a las 2 horas, peso corporal y presión arterial sistólica en comparación con el placebo. Ertugliflozina, a dosis de 5 mg y 15 mg en combinación con 100 mg sitagliptina una vez al día también resultó en una proporción significativamente mayor de pacientes que lograron una HbA1c <7% en comparación con placebo (ver Tabla 6).

**Tabla 6: Resultados a la Semana 26 de un Estudio de Terapia Inicial de Combinación de Ertugliflozina y Sitagliptina\***

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Basal (promedio)	8.9	9.0	9.0
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-1.6	-1.7	-0.4
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> e IC del 95%)	-1.2 <sup>‡</sup> (-1.5, -0.8)	-1.2 <sup>‡</sup> (-1.6, -0.9)	
<b>Pacientes [N (%)] con HbA1c &lt;7%</b>	35 (35.7) <sup>§</sup>	30 (31.3) <sup>§</sup>	8 (8.3)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Basal (promedio)	198.0	187.7	207.5
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-48.2	-55.4	-9.3
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> e IC del 95%)	-38.9 <sup>‡</sup> (-49.9, -28.0)	-46.1 <sup>†‡</sup> (-57.1, -35.0)	
<b>PPG de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 95</b>	<b>N = 88</b>
Basal (promedio)	281.3	281.6	287.3
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-82.8	-90.0	-20.4
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> e IC del 95%)	-62.4 <sup>‡</sup> (-80.5, -44.4)	-69.6 <sup>†‡</sup> (-87.8, -51.5)	
<b>Peso Corporal (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Basal (promedio)	90.8	91.3	95.0
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-2.9	-3.0	-0.9
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> e IC del 95%)	-2.0 <sup>‡</sup> (-3.0, -1.0)	-2.1 <sup>‡</sup> (-3.1, -1.1)	
<b>Presión Arterial Sistólica (mmHg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Basal (promedio)	130.7	129.2	127.4
Cambio desde valor basal (promedio de LS <sup>†</sup> )	-2.0	-4.0	2.4
Diferencia vs placebo (promedio de LS <sup>†</sup> e IC del 95%)	-4.4 <sup>¶</sup> (-7.9, -1.0)	-6.4 <sup>‡</sup> (-9.8, -3.0)	

\* N incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento en estudio y tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

† Promedios de mínimos cuadrados ajustados con base en un modelo longitudinal que incluye los términos para el tratamiento, tiempo y la interacción de tiempo por tratamiento.

‡ p<0.001 en comparación con placebo.

§ p<0.001 en comparación con placebo (con base en comparaciones de razones de momios ajustadas de un modelo de regresión logística utilizando imputaciones múltiples para valores de datos faltantes).

¶ p=0.011 en comparación con placebo.

### Sitagliptina

#### Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de Desenlaces Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS – *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, por sus siglas en inglés) fue un estudio aleatorizado en 14,671 pacientes en la población con intención de tratar, con una HbA1c ≥6.5 a 8.0% con enfermedad CV

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

establecida, quienes recibieron 100 mg diarios de sitagliptina (7,332) (o 50 mg una vez al día si el valor basal de la eGFR era  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o placebo (7,339) añadido a la atención usual enfocada en los estándares regionales para HbA1c y factores de riesgo CV. No fueron reclutados en el estudio pacientes con una eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La población del estudio incluyó a 2,004 pacientes  $\geq 75$  años de edad y 3,324 pacientes con insuficiencia renal (eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Durante el transcurso del estudio, la diferencia promedio global estimada (SD) en HbA1c entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0.29% (0.01), IC del 95% (-0.32, -0.27);  $p < 0.001$ . Los pacientes en el grupo de sitagliptina recibieron menos agentes hipoglucemiantes que los del grupo placebo (razón de riesgo 0.72; IC del 95%, 0.68 a 0.77;  $p \leq 0.001$ ) y, entre los pacientes que no estaban recibiendo insulina al inicio del estudio, tuvieron menos probabilidad de iniciar tratamiento crónico con insulina (razón de riesgo 0.70, IC del 95%, 0.63 a 0.79,  $p < 0.001$ ).

El punto final cardiovascular primario fue un compuesto de la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina inestable. Los puntos finales secundarios cardiovasculares incluyeron la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, o evento cerebrovascular no fatal; primera aparición de los componentes individuales del compuesto primario; mortalidad por cualquier causa; y admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, al añadirse a la atención habitual, no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores ni el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la atención habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 7).

**Tabla 7: Tasas de Desenlaces Cardiovasculares Compuestos y Desenlaces Secundarios Clave**

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Razón de Riesgo (95% CI)	Valor de p <sup>†</sup>
	N (%)	Tasa de Incidencia por 100 Pacientes -Años*	N (%)	Tasa de Incidencia por 100 Pacientes -Años*		
<b>Análisis en la Población Por Protocolo</b>						
<b>Número de Pacientes</b>	<b>7,257</b>		<b>7,266</b>			
<b>Punto Final Primario Compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina inestable)	695 (9.6)	3.7	695 (9.6)	3.8	0.98 (0.88–1.09)	<0.001
<b>Punto Final Secundario Compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, o evento cerebrovascular no fatal)	609 (8.4)	3.2	602 (8.3)	3.3	0.99 (0.89–1.11)	<0.001
<b>Análisis en la Población con Intención de Tratar</b>						
<b>Número de Pacientes</b>	<b>7,332</b>		<b>7,339</b>		0.98 (0.89–	<0.001

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<b>Punto Final Primario Compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	1.08)	1
<b>Punto Final Secundario Compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, o evento cerebrovascular no fatal)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89– 1.10)	<0.00 1
<b>Desenlace Secundario</b>						
Muerte cardiovascular	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89– 1.19)	0.711
Todos los infartos al miocardio (fatales y no fatales)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81– 1.11)	0.487
Todos los eventos cerebrovasculares (fatales y no fatales)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79– 1.19)	0.760
Hospitalización por angina inestable	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70– 1.16)	0.419
Muerte por cualquier causa	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90– 1.14)	0.875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>‡</sup>	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83– 1.20)	0.983

\* La tasa de incidencia por 100 pacientes-años se calcula como  $100 \times$  (número total de pacientes con  $\geq 1$  evento durante el período de exposición elegible por el total de pacientes-años de seguimiento).

<sup>†</sup> Con base en un modelo de Cox estratificado por región. Para puntos finales compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no inferioridad que busca demostrar que la razón de riesgo es menor a 1.3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las razones de riesgo.

<sup>‡</sup> El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó para un antecedente de insuficiencia cardíaca a nivel basal.

## 11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 11.1 Clase Terapéutica

Una combinación de un inhibidor de SGLT2 y un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

### 11.2 Mecanismo de Acción

#### **STEGLUJAN**

STEGLUJAN combina dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2 y fosfato de sitagliptina, un inhibidor de DPP-4.

#### **Ertugliflozina**

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, aumenta la excreción urinaria de glucosa.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

### **Fosfato de sitagliptina**

El fosfato de sitagliptina es un inhibidor oralmente activo, potente y altamente selectivo de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de DPP-4 son una clase de agentes que actúan como potenciadores de incretina. Mediante la inhibición de la enzima DPP-4, la sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por las siglas en inglés para *glucagon-like peptide*) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por las siglas en inglés para *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Las incretinas son parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de glucosa. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina por las células beta pancreáticas. El GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas, lo que conduce a la reducción de la producción hepática de glucosa. Este mecanismo es diferente del mecanismo observado con sulfonilureas; las sulfonilureas provocan la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo que puede derivar en una hipoglucemia inducida por sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe a las enzimas DPP-8 o DPP-9 estrechamente relacionadas, a concentraciones terapéuticas. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de GLP-1, insulina, sulfonilureas o meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), inhibidores de alfa glucosidasa y análogos de amilina.

### **11.3 Farmacodinamia**

#### ***Ertugliflozina***

##### *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 sus siglas en inglés *urinary glucose excretion*) casi máxima, 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 ertugliflozina (6.7 veces la dosis máxima recomendada), moxifloxacino, y placebo. No se observó incremento en el intervalo QTc con 100 mg de ertugliflozina.

#### ***Sitagliptina***

##### *General*

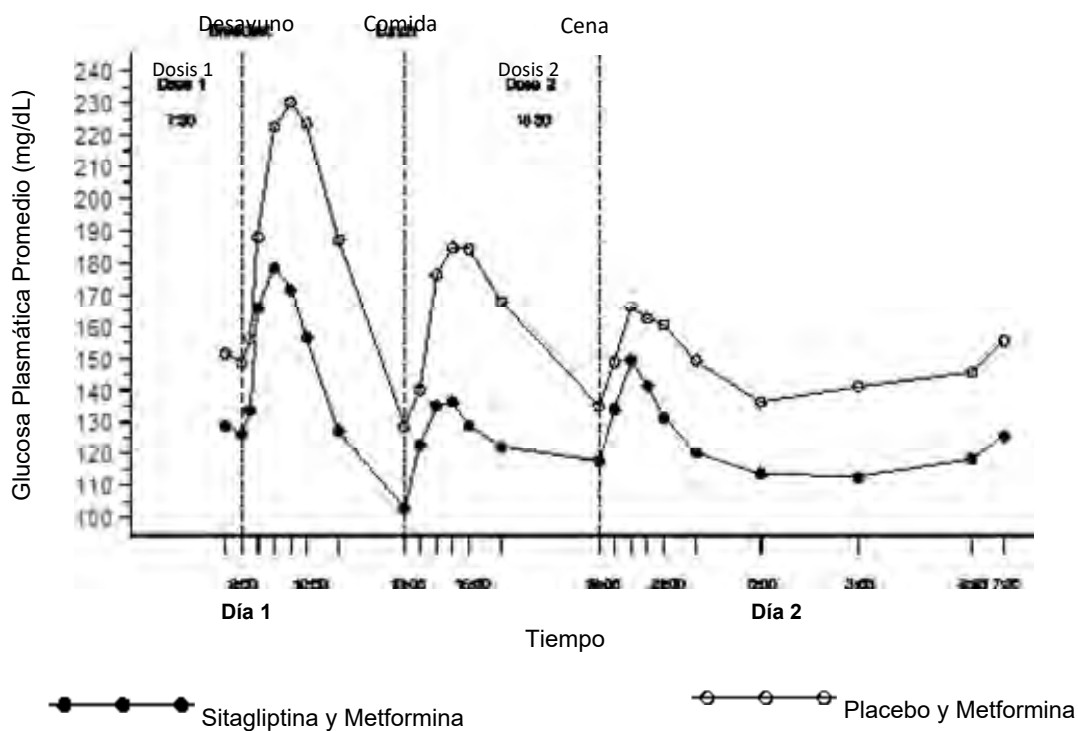
En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de dosis orales únicas de sitagliptina conduce a la inhibición de la actividad de la enzima DPP-4 durante un periodo de 24 horas, lo que resulta en un aumento de 2 a 3 veces en los niveles de GLP-1 y GIP activos circulantes, aumento en los niveles plasmáticos de insulina y péptido-C, disminución de las concentraciones de glucagón, reducción de la glucosa en ayuno y reducción de la variación glucémica después de una carga oral de glucosa o una comida.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 controlados de manera inadecuada con la monoterapia con metformina, los niveles de glucosa monitoreados a lo largo del día fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron 100 mg de sitagliptina al día (50 mg dos veces al día) en combinación con metformina, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina (ver la Figura 2).

**Figura 2: Perfil de Glucosa Plasmática en 24 horas después de Cuatro Semanas de Tratamiento con 50 mg de Sitagliptina BID con Metformina o Placebo con Metformina**



En estudios clínicos Fase III de 18 y 24 semanas de duración, el tratamiento con 100 mg de sitagliptina al día en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró de manera significativa la función de las células beta, evaluada por varios marcadores, que incluyen HOMA- $\beta$  (por las siglas en inglés para *Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ), relación proinsulina a insulina y mediciones del grado de respuesta de las células beta a la prueba de tolerancia a alimentos muestreada de manera frecuente.

En estudios Fase II, 50 mg de sitagliptina dos veces al día no proporcionaron ninguna eficacia glucémica adicional en comparación con 100 mg de sitagliptina una vez al día.

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de doble simulación, cruzado, de cuatro períodos en sujetos adultos sanos, se compararon los efectos sobre las concentraciones plasmáticas después de los alimentos de GLP-1 activo y total y glucosa después de la co-administración de sitagliptina y metformina con aquellos después de la administración de sitagliptina sola, metformina sola o placebo, cada uno administrado durante dos días. Los incrementos en las concentraciones promedio

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

ponderadas de GLP-1 activo 4 horas después de los alimentos aumentaron aproximadamente 2 veces después de la administración de sitagliptina sola o metformina sola en comparación con placebo. El efecto sobre las concentraciones de GLP-1 activo después de la co-administración de sitagliptina y metformina fue aditivo, con aumentos en las concentraciones de GLP-1 activo de aproximadamente 4 veces en comparación con placebo. La sitagliptina sola aumentó únicamente las concentraciones de GLP-1 activo, lo que refleja la inhibición de DPP-4, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo y total en un grado similar. Estos datos son consistentes con los diferentes mecanismos para el aumento en las concentraciones de GLP-1 activo. Los resultados del estudio también demostraron que sitagliptina, pero no metformina, aumenta las concentraciones de GIP activo.

En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no disminuyó los niveles sanguíneos de glucosa ni causó hipoglucemia, lo que sugiere que las acciones insulínica y supresora de glucagón del fármaco son dependientes de la glucosa.

*Efectos sobre la presión arterial*

En un estudio aleatorizado, cruzado, controlado con placebo, en pacientes hipertensos con uno o más fármacos anti-hipertensivos (incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de angiotensina II, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores beta y diuréticos), la co-administración con sitagliptina fue generalmente bien tolerada. En estos pacientes, la sitagliptina tuvo un efecto modesto en la disminución de la presión arterial; 100 mg de sitagliptina una vez al día redujeron la presión arterial sistólica ambulatoria promedio de 24 horas en aproximadamente 2 mmHg, en comparación con placebo. No se han observado reducciones en sujetos con presión arterial normal.

*Electrofisiología Cardíaca*

En un estudio aleatorizado, cruzado, controlado con placebo, se administró una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina, 800 mg de sitagliptina (8 veces la dosis recomendada) y placebo a 79 sujetos sanos. A la dosis recomendada de 100 mg, no hubo efecto sobre el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima, o en cualquier otro momento durante el estudio. Después de la administración de la dosis de 800 mg, el incremento máximo en el cambio promedio corregido por placebo en el intervalo QTc desde el valor basal a las 3 horas posteriores a la dosis fue de 8.0 mseg. Este pequeño aumento no fue considerado como clínicamente importante. A la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces más altas que las concentraciones máximas después de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes tipo 2 a los que les administraron 100 mg de sitagliptina (N=81) o 200 mg de sitagliptina (N=63) al día, no hubo cambios significativos en el intervalo QTc con base en los datos del ECG obtenidos en el momento de la concentración plasmática máxima esperada.

**11.4 Farmacocinética*****Introducción General******STEGLUJAN***

Se ha demostrado que STEGLUJAN es bioequivalente a la co-administración de dosis correspondientes de comprimidos recubiertos de ertugliflozina y sitagliptina.

*Ertugliflozina*

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

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 dosificación una vez al día con ertugliflozina. La ertugliflozina no exhibe una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta un 10-40% después de dosificación múltiple.

**Sitagliptina**

La farmacocinética de sitagliptina ha sido caracterizada ampliamente en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, la sitagliptina fue absorbida rápidamente, ocurriendo las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) de 1 a 4 horas después de la dosis. El AUC plasmática de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. Después de una dosis oral única de 100 mg a voluntarios sanos, el AUC plasmática promedio de sitagliptina fue de 8.52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ , la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 950 nM, y la vida media terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) fue de 12.4 horas. El AUC plasmática de sitagliptina aumentó aproximadamente 14% después de dosis de 100 mg en estado estable en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intra-sujeto e inter-sujeto para el AUC de sitagliptina fueron pequeños (5.8% y 15.1%). La farmacocinética de sitagliptina fue generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

**Absorción****STEGLUJAN**

Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ertugliflozina y sitagliptina cuando se administraron como comprimidos recubiertos de STEGLUJAN son comparables a lo reportado para los comprimidos individuales. La administración de STEGLUJAN con alimentos disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina en 29% y no tuvo efecto significativo sobre el  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  de ertugliflozina ni sobre el  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de sitagliptina.

**Ertugliflozina**

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  $T_{m\acute{a}x}$  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 la ertugliflozina puede ser administrada con o sin alimentos. En estudios clínicos Fase 3, ertugliflozina fue administrada independientemente de los alimentos.

**Fosfato de sitagliptina**

La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente 87%. La co-administración de una comida rica en grasas con fosfato de sitagliptina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de sitagliptina.

**Distribución****Ertugliflozina**

El volumen de distribución promedio en estado estable de ertugliflozina después de una dosis intravenosa fue de 85.5 L. La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozina es de 93.6% y es

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

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.

**Fosfato de sitagliptina**

El volumen de distribución promedio en estado estable después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 L. La fracción de sitagliptina unida de manera reversible a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

**Metabolismo****Ertugliflozina**

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%).

**Fosfato de sitagliptina**

La sitagliptina es eliminada principalmente sin cambios en la orina, y el metabolismo es una ruta menor. Aproximadamente el 79% de la sitagliptina es excretado sin cambios en la orina.

Después de una dosis oral de [<sup>14</sup>C]sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad fue excretada como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles de trazas y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de DPP4 plasmática de sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima primaria responsable del metabolismo limitado de sitagliptina fue CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

**Eliminación****Ertugliflozina**

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 [<sup>14</sup>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.

**Fosfato de sitagliptina**

Después de la administración de una dosis oral de [<sup>14</sup>C]-sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (13%) u orina (87%) dentro de una semana de la dosificación. La  $t_{1/2}$  aparente terminal después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12.4 horas y la depuración renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

La eliminación de sitagliptina ocurre principalmente a través de excreción renal e implica secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato para el transportador humano de aniones orgánicos tipo 3 (hOAT-3, por las siglas en inglés para *human organic anion transporter-3*), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. La sitagliptina también es un sustrato de la glucoproteína-p, que también

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

puede estar involucrada en la mediación de la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína-p, no redujo la depuración renal de sitagliptina.

***Poblaciones Especiales******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 insuficiencia renal [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2)].

***Ertugliflozina***

En un estudio de farmacología clínica 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 ertugliflozina, 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 (5.4)]. La unión de ertugliflozina a proteínas plasmáticas no se vio afectada en pacientes con insuficiencia renal.

***Fosfato de sitagliptina***

En sujetos con una eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, los incrementos en el AUC plasmática de sitagliptina no fueron clínicamente relevantes (menos de 2 veces). Se observó un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC plasmática de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada con una eGFR de 30 a menos de 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, y se observó un aumento de aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR menor de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) incluyendo pacientes con ESRD en hemodiálisis, en comparación con sujetos con función renal normal.

***Insuficiencia Hepática******Ertugliflozina***

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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

***Fosfato de sitagliptina***

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (calificación Child-Pugh de 7 a 9), el promedio del AUC y de la  $C_{m\acute{a}x}$  de sitagliptina aumentó aproximadamente 21% y 13%, respectivamente, en comparación con controles sanos pareados después de la administración de una dosis única de 100 mg de fosfato de sitagliptina. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (calificación de Child-Pugh >9). Sin embargo, debido a que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte la farmacocinética de sitagliptina.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

### *Pediátrica*

No se han realizado estudios con STEGLUJAN en pacientes pediátricos.

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

#### Ertugliflozina

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.

#### Fosfato de sitagliptina

La edad no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina con base en un análisis farmacocinético poblacional de información de Fase I y Fase II. Los sujetos de edad avanzada (65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente 19% más altas en comparación con sujetos más jóvenes.

El índice de masa corporal (BMI, por *body mass index*) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina con base en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de Fase I y en un análisis farmacocinético poblacional de información de Fase I y Fase II.

El género no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina, con base en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de Fase I y en un análisis farmacocinético poblacional de información de Fase I y Fase II.

La raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina con base en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de Fase I y en un análisis farmacocinético poblacional de información de Fase I y Fase II, incluyendo sujetos de raza blanca, Hispanos, negros, Asiáticos y otros grupos raciales.

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

#### **STEGLUJAN**

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacciones farmacológicas con STEGLUJAN; sin embargo, 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 (CYPs) 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 o 3A4, y no indujeron los CYPs 1A2, 2B6 o 3A4. La ertugliflozina no fue un inhibidor dependiente del tiempo del CYP3A *in vitro*. La ertugliflozina no inhibió a UGT1A6, 1A9 o 2B7 *in vitro* y fue un inhibidor débil (IC<sub>50</sub> >39 µM) 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. La 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 sus siglas en inglés *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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

---

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 STEGLUJAN 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 3). La co-administración de ertugliflozina con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina una vez al día (un inductor de las enzimas UGT y CYP) resultó en reducciones promedio de aproximadamente 39% y 15% en el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina, respectivamente, respecto a ertugliflozina administrada sola. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes. La 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 4).

El modelo de PK basado fisiológicamente (PBPK, por las siglas en inglés para *physiologically-based PK*) sugiere que la co-administración de ácido mefenámico (inhibidor de UGT) puede incrementar el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  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 3)*

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 sus siglas en inglés *geometric mean ratios*) y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  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  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  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  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  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

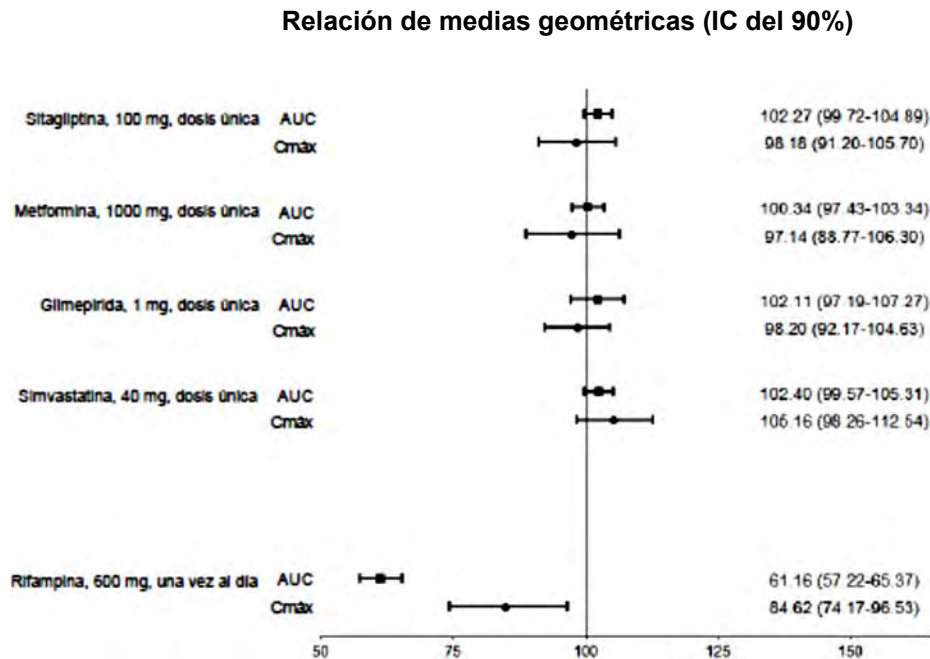
La administración de dosis únicas de 40 mg de simvastatina no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina en co-administración con simvastatina versus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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

### 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<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> 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.

**Figura 3: Efectos de Otros Fármacos en la Farmacocinética de Ertugliflozina**



Con respecto a ertugliflozina sola (%)

Todas las dosis de ertugliflozina fueron administradas como dosis únicas de 15 mg

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

Los efectos de ertugliflozina en la farmacocinética de fármacos co-administrados se han evaluado en estudios de interacciones farmacológicas.

### 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% (expresados como porcentajes) del AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de sitagliptina en co-administración con ertugliflozina versus sitagliptina sola fueron 101.67%



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

(98.40%, 105.04%) y 101.68% (91.65%, 112.80%), respectivamente.

**Metformina**

No se observó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a 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% (expresados como porcentajes) para el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de metformina en co-administración con ertugliflozina versus metformina sola fueron de 100.94% (90.62%, 112.44%) y 94.00% (82.94%, 106.55%), respectivamente.

**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% (expresados como porcentajes) del  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  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.

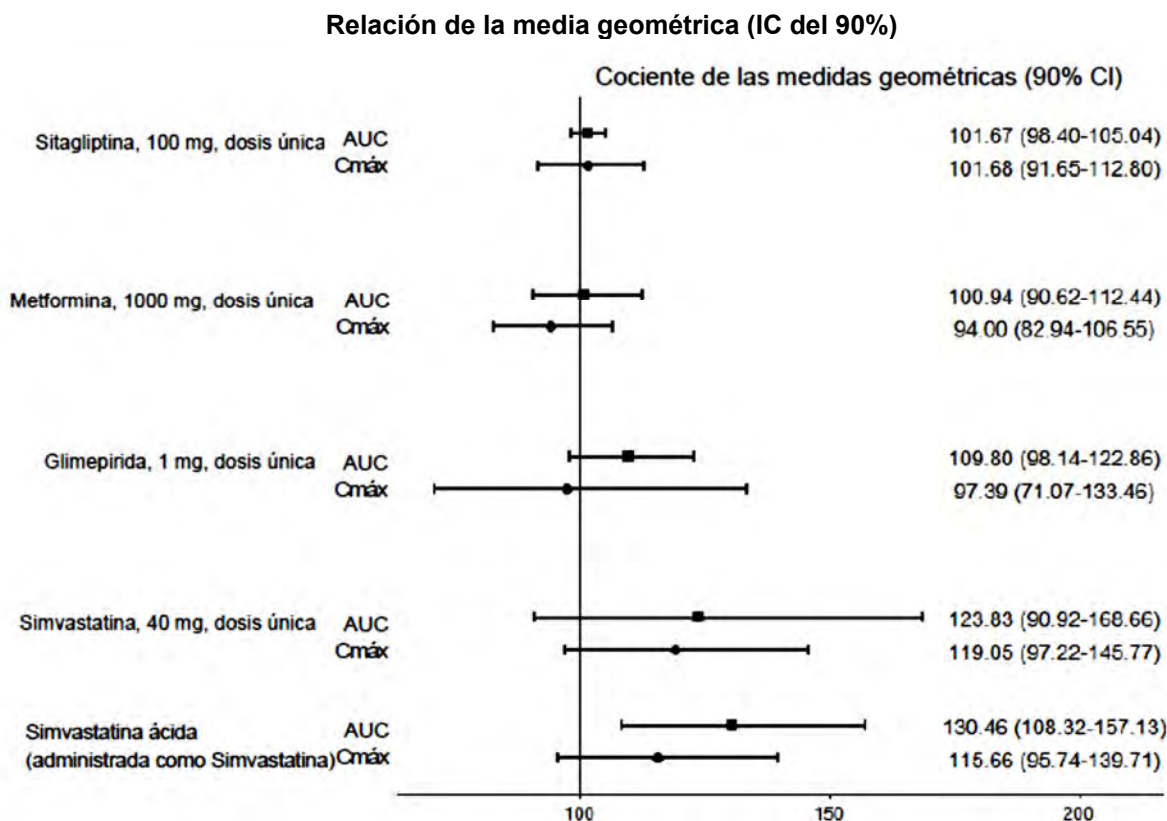
**Simvastatina**

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, no clínicamente significativo en el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de simvastatina y ácido de simvastatina. La GMR y el IC del 90% (expresados como porcentajes) del  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  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  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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



#### **Fosfato de sitagliptina**

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

La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP 3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, y no es un inductor de CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína-p, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la glucoproteína-p. Con base en estos resultados, se considera poco probable que sitagliptina cause interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

Sitagliptina no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la tendencia de sitagliptina a estar implicada en interacciones farmacológicas clínicamente significativas mediadas por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas es muy baja.

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

##### Efecto de Otros Fármacos sobre Sitagliptina

Los datos clínicos que se describen a continuación sugieren que sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas por medicamentos administrados simultáneamente:

**Metformina:** La co-administración de dosis múltiples dos veces al día de metformina con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

*Ciclosporina:* Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína-p, en la farmacocinética de sitagliptina. La co-administración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la  $C_{máx}$  de sitagliptina en aproximadamente 29% y 68%, respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina tampoco se alteró significativamente. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína-p.

**Farmacocinética Poblacional:** Se han llevado a cabo análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que se administran de manera común a pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes anti-plaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), anti-hipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores de canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (por ejemplo, bupropión, fluoxetina, sertralina), anti-histamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil).

*Efecto de Sitagliptina sobre Otros Medicamentos*

En estudios clínicos, como se describe a continuación, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia *in vivo* de una baja tendencia a causar interacciones farmacológicas con substratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, y el transportador de cationes orgánicos (OCT). Las dosis múltiples de sitagliptina aumentaron ligeramente las concentraciones de digoxina; sin embargo, estos incrementos no se consideran clínicamente significativos y no se atribuyen a un mecanismo específico.

*Metformina:* La co-administración de dosis múltiples de sitagliptina dos veces al día con metformina, un substrato de OCT, no alteró significativamente la farmacocinética de metformina en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto, sitagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por OCT.

*Sulfonilureas:* La farmacocinética de una dosis única de gliburida, un substrato de CYP2C9, no se alteró significativamente en sujetos que recibieron dosis múltiples de sitagliptina. No se esperan interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la gliburida, son eliminadas principalmente por CYP2C9.

*Simvastatina:* La farmacocinética de una dosis única de simvastatina, un substrato de CYP3A4, no se alteró significativamente en sujetos que recibieron dosis múltiples diarias de sitagliptina. Por lo tanto, sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP3A4.

*Tiazolidinedionas:* La farmacocinética de una dosis única de rosiglitazona no se alteró significativamente en sujetos que recibieron dosis múltiples diarias de sitagliptina. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C8. No se esperan interacciones clínicamente significativas con pioglitazona ya que pioglitazona experimenta predominantemente un metabolismo mediado por CYP2C8 o CYP3A4.

*Warfarina:* Dosis múltiples diarias de sitagliptina no alteraron significativamente la

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

farmacocinética,

evaluada mediante la medición de los enantiómeros S(-) o R(+) de warfarina, o la farmacodinamia (evaluada mediante la medición del INR de protrombina) de una dosis única de warfarina. Dado que warfarina S(-) es metabolizada principalmente por CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que sitagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

*Anticonceptivos orales:* La co-administración con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética en estado estable de noretindrona o etinil estradiol.

*Digoxina:* Sitagliptina tuvo un efecto mínimo sobre la farmacocinética de digoxina. Después de la administración de manera concomitante de 0.25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina una vez al día durante 10 días, el AUC plasmática de digoxina aumentó 11% y la  $C_{máx}$  plasmática en 18%. Estos incrementos no se consideran clínicamente significativos.

### 13. NOMBRE DEL FÁRMACO

STEGLUJAN® 5/100  
(5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina)  
STEGLUJAN® 15/100  
(15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina)

### 14. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

### 15. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

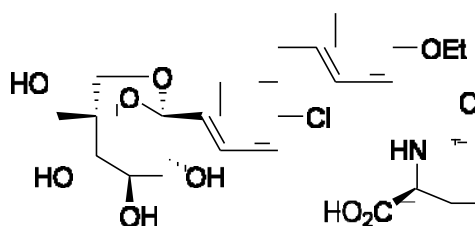
#### 15.1 Química

STEGLUJAN contiene ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2, y fosfato de sitagliptina, un inhibidor de DPP-4.

#### *Ertugliflozina*

Los comprimidos 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 ácido (2S)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico. La fórmula molecular es  $C_{27}H_{32}ClNO_{10}$  y el peso molecular es 566.00.

La estructura química es:



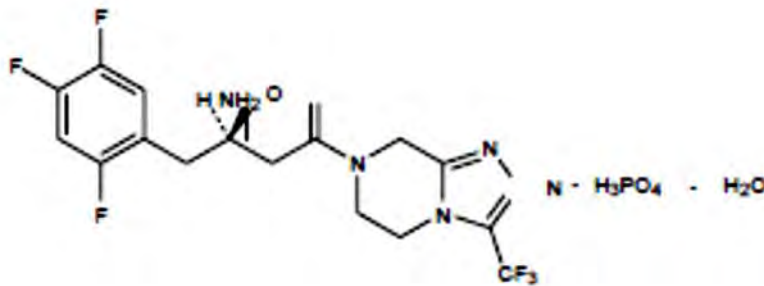
## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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.

### **Fosfato de sitagliptina**

El nombre químico del fosfato de sitagliptina es 7-[(3R)-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 piracina (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 de color blanco a casi blanco, cristalino, no higroscópico. 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.

## 15.2 Composición

### **Ingredientes Activos**

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

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

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

Cada comprimido recubierto de STEGLUJAN contiene los siguientes ingredientes inactivos:  
**Colocar listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)**

La película de recubrimiento contiene: **(Colocar listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
STEGLUJAN 15/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

**15.3 Almacenamiento**

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

**15.4 Disponibilidad**

STEGLUJAN 5/100 se encuentra disponible en envases con x comprimidos recubiertos

STEGLUJAN15/100 se encuentra disponible en envases con x comprimidos recubiertos