

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

SEGLUROMET™ (ertugliflozin and metformin hydrochloride) tablets, for oral use

Aprobación inicial en Estados Unidos: 2017

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

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

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

----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Advertencias y precauciones

Cetoacidosis (5.3)

01/2020

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

SEGLUROMET es una combinación de ertugliflozin, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y metformin, una biguanida, indicado como adjunto a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no tienen un control adecuado con un régimen que contenga ertugliflozin o metformin, o en pacientes que ya están tratados con ertugliflozin y metformin. (1)

Limitaciones de uso:

- No está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni para la cetoacidosis diabética. (1)

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

- Personalice la dosis inicial según el régimen actual del paciente. (2.1)
- La dosis máxima recomendada es de 7.5 mg de ertugliflozin/1,000 mg de metformin dos veces al día. (2.1)
- Tomar dos veces al día con las comidas, con aumento gradual de la dosis. (2.1)
- Evalúe la función renal antes de iniciar SEGLUROMET (2.2):
 - No use en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) inferior a 30 ml/min/1.73 m².
 - El inicio no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m².
 - El uso continuado no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m².
- Es posible que SEGLUROMET deba interrumpirse al momento, o antes, de los procedimientos de diagnóstico por imágenes de contraste yodados. (2.3)

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

Comprimidos:

- Ertugliflozin 2.5 mg y metformin hydrochloride 500 mg (3)

- Ertugliflozin 2.5 mg y metformin hydrochloride 1,000 mg (3)
- Ertugliflozin 7.5 mg y metformin hydrochloride 500 mg (3)
- Ertugliflozin 7.5 mg y metformin hydrochloride 1,000 mg (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

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

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

- **Acidosis láctica:** Consulte el recuadro de advertencia. (5.1)
- **Hipotensión:** Puede ocurrir particularmente en pacientes con deterioro de la función renal, las personas de edad avanzada o en pacientes que reciben diuréticos. Antes del inicio, evalúe y corrija el estado del volumen. Monitoree para detectar signos y síntomas durante la terapia. (5.2)
- **Cetoacidosis:** Evalúe a los pacientes que presenten signos y síntomas de acidosis metabólica para determinar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Si se sospecha, interrumpa, evalúe y trate rápidamente. Antes de iniciar, considere los factores de riesgo de la cetoacidosis. Es posible que los pacientes necesiten monitoreo y la discontinuación del tratamiento en situaciones clínicas conocidas por causar predisposición a la cetoacidosis. (5.3)
- **Lesión renal aguda y deterioro de la función renal:** Se debe considerar la discontinuación temporal en el contexto de la ingesta oral reducida o de pérdidas de líquido. Si se produce una lesión renal aguda, interrumpa de inmediato y trate. Se debe monitorear la función renal. (5.4)
- **Urosepsis y pielonefritis:** Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y tratarlos rápidamente, si se indica. (5.5)
- **Amputación de extremidades inferiores:** Antes de iniciar, se deben tener en cuenta los factores que puedan aumentar el riesgo de amputación. Monitoree a los pacientes para detectar infecciones o úlceras de extremidades inferiores, e interrumpa si estas se producen. (5.6)
- **Hipoglucemia:** Considere la administración de una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación. (5.7)
- **Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):** Se han dado casos graves y que representaron un riesgo para la vida en mujeres y hombres. Evalúe a los pacientes que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en la zona genital o perineal, junto con fiebre o malestar general. Si se sospecha, inicie un tratamiento rápido. (5.8)
- **Infecciones micóticas genitales:** Se deben monitorear y tratar si se indica. (5.9)
- **Deficiencia de vitamina B₁₂:** Metformin puede reducir los niveles de vitamina B₁₂. Mida los parámetros hematológicos una vez al año. (5.10)
- **Aumento de C-LDL:** Se debe monitorear y tratar de forma adecuada. (5.11)

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

- Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con ertugliflozin (incidencia ≥5 %) fueron infecciones micóticas genitales en mujeres. (6.1)
- La mayoría de las reacciones adversas frecuentes asociadas con metformin (incidencia ≥5 %): diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias, molestia abdominal, indigestión, astenia y dolor de cabeza. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de Merck Co., Inc., al 1-877-888-4231 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente. (7.2)
- Los fármacos que reducen la depuración de metformin (por ejemplo, ranolazine, vandetanib, dolutegravir y cimetidine) pueden aumentar

- la acumulación de metformin. Considere los beneficios y los riesgos del uso concomitante. (7.2)
- El alcohol puede potenciar el efecto de metformin en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol. (7.2)

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

- **Embarazo:** Asesore a las mujeres de los posibles riesgos para un feto en especial durante el segundo y tercer trimestre. (8.1)
- **Lactancia:** La lactancia no se recomienda. (8.2)
- **Hombres y mujeres con capacidad reproductiva:** Se debe avisar a las mujeres premenopáusicas sobre la posibilidad de un embarazo no planeado. (8.3)

- **Pacientes geriátricos:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular reducido. (5.2, 8.5)
- **Insuficiencia renal:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con volumen intravascular y función renal reducidos. (5.1, 5.4, 8.6)
- **Insuficiencia hepática:** Evite el uso en pacientes con insuficiencia hepática. (8.7)

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

Revisado: 01/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Pacientes con disfunción renal
- 2.3 Discontinuación temporal para procedimientos de diagnóstico por imágenes con medios de contraste yodados

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Acidosis láctica
- 5.2 Hipotensión
- 5.3 Cetoacidosis
- 5.4 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal
- 5.5 Urosepsis y pielonefritis
- 5.6 Amputación de extremidades inferiores
- 5.7 Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
- 5.8 Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
- 5.9 Infecciones micóticas genitales
- 5.10 Niveles de vitamina B₁₂
- 5.11 Aumentos del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)
- 5.12 Resultados macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Interacciones farmacológicas con ertugliflozin
- 7.2 Interacciones farmacológicas con metformin hydrochloride

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Disfunción hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción general de estudios clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- 14.2 Ertugliflozin como terapia combinada de adición con metformin
- 14.3 En combinación con sitagliptin frente a ertugliflozin solo y sitagliptin solo, como fármaco de adición a metformin
- 14.4 Ertugliflozin como terapia combinada de adición con metformin y sitagliptin
- 14.5 Estudio con control activo de ertugliflozin en comparación con glimepiride como terapia combinada de adición con metformin

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

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

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

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

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

1 INDICACIONES Y USO

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

Limitaciones de uso

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

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

- Individualice la dosis inicial de SEGLUROMET (ertugliflozin y metformin hydrochloride) según el régimen actual del paciente, mientras que no supere la dosis diaria máxima recomendada de 15 mg de ertugliflozin y 2,000 mg de metformin HCl:
 - En los pacientes que reciben metformin, cambie a SEGLUROMET comprimidos que contienen 2.5 mg de ertugliflozin, con una dosis diaria total similar de metformin.
 - En los pacientes que reciben ertugliflozin, cambie a SEGLUROMET comprimidos que contienen 500 mg de metformin, con una dosis diaria total similar de ertugliflozin.
 - En los pacientes que reciben ertugliflozin y metformin, cambie a SEGLUROMET comprimidos que contienen la misma dosis diaria total de ertugliflozin y una dosis diaria similar de metformin.
- Se debe tomar SEGLUROMET dos veces al día con las comidas, con aumento gradual de la dosis para ayudar a quienes inician la administración de metformin a fin de reducir los efectos secundarios gastrointestinales debido a metformin [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].
- En los pacientes con depleción de volumen que no han recibido tratamiento previo con ertugliflozin, se debe corregir esta afección antes de iniciar SEGLUROMET [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- La administración puede ajustarse en función de la eficacia y la tolerabilidad.

2.2 Pacientes con disfunción renal

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

2.3 Discontinuación temporal para procedimientos de diagnóstico por imágenes con medios de contraste yodados

Discontinúe SEGLUROMET en el momento, o antes, de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con contraste yodado en pacientes con una eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes; reinicie SEGLUROMET si la función renal es estable [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: ertugliflozin 2.5 mg y metformin hydrochloride 500 mg, de color rosa, ovalados, grabados con “2.5/500” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- Comprimidos: ertugliflozin 2.5 mg y metformin hydrochloride 1000 mg, de color rosa, ovalados, grabados con “2.5/1000” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- Comprimidos: ertugliflozin 7.5 mg y metformin hydrochloride 500 mg, de color rojo, ovalados, grabados con “7.5/500” en una de las caras y con la otra cara lisa.
- Comprimidos: ertugliflozin 7.5 mg y metformin hydrochloride 1000 mg, de color rojo, ovalados, grabados con “7.5/1000” en una de las caras y con la otra cara lisa.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Acidosis láctica

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

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

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

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

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

- Antes de iniciar SEGLUROMET, obtenga una eGFR.
- El uso de SEGLUROMET está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/minuto/1.73 m².
- El inicio de SEGLUROMET no está recomendado en pacientes con una eGFR de 30 ml/min/1.73 m² a menos de 60 ml/min/1.73 m².
- El uso continuado de SEGLUROMET no está recomendado en pacientes con una eGFR constante entre 30 y menos de 60 ml/min/1.73 m².
- Debe evaluarse la función renal antes de iniciar SEGLUROMET y periódicamente de ahí en adelante. En los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia renal (p. ej., personas de edad avanzada), la función renal deberá evaluarse con más frecuencia.

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

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

Estudios radiológicos con contraste: La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformin condujo a una reducción aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Interrumpa SEGLUROMET en el momento de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con contraste yodado o antes de este en pacientes con una eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes y reinicie SEGLUROMET si la función renal es estable.

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

Estados hipóxicos: Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformin se produjeron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando está acompañada por hipoperfusión e hipoxemia). Colapso cardiovascular (shock), infarto de

miocardio agudo, septicemia y otras afecciones asociadas a hipoxemia se han relacionado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurran, se debe discontinuar SEGLUROMET.

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

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

5.2 Hipotensión

Ertugliflozin, un componente de SEGLUROMET, causa contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede producirse hipotensión sintomática después de iniciar SEGLUROMET [*consulte Reacciones adversas (6.1)*] especialmente en pacientes con deterioro de la función renal (eGFR menor que 60 ml/min/1.73 m²) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*], pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), pacientes con presión arterial sistólica baja y pacientes que reciben diuréticos. Antes de iniciar SEGLUROMET, el estado del volumen debe evaluarse y corregirse, si se indica. Monitoree para detectar signos y síntomas de hipotensión después de iniciar la terapia.

5.3 Cetoacidosis

Se identificaron casos de cetoacidosis, una afección grave y potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibían inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y también se informaron casos en pacientes tratados con ertugliflozin en ensayos clínicos. En todo el programa clínico, la cetoacidosis se identificó en 3 de 3,409 (0.1 %) pacientes tratados con ertugliflozin y 0 % de los pacientes tratados con comparador. Los casos mortales de cetoacidosis se han informado en pacientes que toman medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2. SEGLUROMET no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [*consulte Indicaciones y uso (1)*].

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

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

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

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

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

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

5.4 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal

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

Antes de iniciar SEGLUROMET, se deben tener en cuenta los factores que pueden predisponer a los pacientes a sufrir una lesión renal aguda, incluidos hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, inhibidores de la ACE, ARB, AINE). Se debe considerar la interrupción temporal de SEGLUROMET en cualquier contexto de ingesta oral reducida (como enfermedad aguda o ayuno) o pérdidas de líquidos (tales como enfermedad gastrointestinal o exposición a calor excesivo); monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión renal aguda. Si se produce una lesión renal aguda, interrumpa de inmediato SEGLUROMET y trate.

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

5.5 Urosepsis y pielonefritis

Ha habido informes posteriores a la comercialización de infecciones graves de las vías urinarias, que incluyen urosepsis y pielonefritis, que requirieron hospitalización en pacientes que reciben medicamentos que contienen inhibidores de SGLT2. También se han informado casos de pielonefritis en pacientes tratados con ertugliflozin en ensayos clínicos. El tratamiento con medicamentos que contengan inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones de las vías urinarias. Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y tratarlos rápidamente, si se indica [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

5.6 Amputación de extremidades inferiores

Un mayor riesgo de amputación de extremidades inferiores (principalmente del dedo del pie) se ha observado en estudios clínicos con otro inhibidor de SGLT2. En siete ensayos clínicos de fase 3 en el programa de desarrollo de ertugliflozin, se informaron amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en 1 (0.1 %) paciente en el grupo comparador, 3 (0.2 %) pacientes en el grupo de ertugliflozin 5 mg y 8 (0.5 %) pacientes en el grupo de ertugliflozin 15 mg. Una asociación causal entre ertugliflozin y la amputación de la extremidad inferior no se ha establecido definitivamente.

Antes de iniciar SEGLUROMET, se deben tener en cuenta los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponerlo a la necesidad de amputaciones, como un antecedente de amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras del pie diabético. Asesore a los pacientes sobre la importancia de recibir atención de rutina preventiva de los pies. Monitoree a los pacientes que reciben SEGLUROMET para detectar signos y síntomas de infección (incluida la osteomielitis), dolor nuevo o sensibilidad, llagas o úlceras que involucren a las extremidades inferiores y suspenda SEGLUROMET si estas complicaciones se presentan.

5.7 Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina Ertugliflozin

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) causan hipoglucemia. Ertugliflozin, un componente de SEGLUROMET, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se

usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Por lo tanto, una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con SEGLUROMET.

Metformin

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

5.8 Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

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

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

5.9 Infecciones micóticas genitales

Ertugliflozin, un componente de SEGLUROMET, aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes que tienen antecedentes de infecciones micóticas genitales o que no están circuncidados son más propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se deben monitorear y tratar de forma adecuada.

5.10 Niveles de vitamina B₁₂

En los ensayos clínicos controlados de metformin, un componente de SEGLUROMET, de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles por debajo de lo normal en los niveles anteriormente normales de vitamina B₁₂ sérica, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Sin embargo, esta disminución, que posiblemente se deba a la interferencia en la absorción de la B₁₂ del complejo de factor intrínseco B₁₂, se asocia muy raramente a casos de anemia y, al parecer, puede revertirse rápidamente al discontinuar metformin o al administrar un suplemento de vitamina B₁₂. Se recomienda medir los parámetros hematológicos de los pacientes que toman SEGLUROMET una vez por año, e investigar y manejar adecuadamente cualquier anomalía que se evidencie.

Ciertas personas (aquellas con una ingesta o una absorción inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio) parecen tener una predisposición a presentar niveles de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B₁₂ sérica en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

5.11 Aumentos del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

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

5.12 Resultados macrovasculares

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica [*consulte el Recuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hipotensión [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Cetoacidosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Lesión renal aguda y deterioro de la función renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Urosepsis y pielonefritis [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Amputación de extremidades inferiores [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Infecciones micóticas genitales [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Niveles de vitamina B₁₂ [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Ertugliflozin y metformin hydrochloride

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

Ertugliflozin

Grupo de ensayos controlados con placebo

Los datos de la Tabla 1 derivan de una agrupación de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas. Ertugliflozin se usó como monoterapia en un ensayo y como terapia de adición en dos ensayos [*consulte Estudios clínicos (14)*]. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a ertugliflozin con una media de la duración de la exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron ertugliflozin 5 mg (N = 519), ertugliflozin 15 mg (N = 510) o placebo (N = 515) una vez al día. La media de edad de la población fue de 57 años y el 2 % era mayor de 75 años. El 53 % de la población era de sexo masculino y el 73 % era caucásica, el 15 % era asiática y el 7 % era de raza negra o afroamericana. Al inicio, la población tenía diabetes durante un promedio de 7.5 años, tenía una media de HbA1c de 8.1 % y el 19.4 % tenía complicaciones microvasculares de la diabetes establecidas. La función renal inicial (media de la eGFR de 88.9 ml/min/1.73 m²) fue normal o levemente deteriorada en el 97 % de los pacientes y moderadamente deteriorada en 3 % de los pacientes.

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

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

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

* Los tres estudios controlados con placebo incluyeron un ensayo de monoterapia y dos ensayos de combinación de adición con metformin o con metformin y sitagliptin.

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

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

§ Incluye: cistitis, disuria, infección de las vías urinarias estreptocócica, uretritis, infección de las vías urinarias.

¶ Incluye: prurito vulvovaginal y prurito genital. Los porcentajes se calcularon con la cantidad de pacientes de sexo femenino en cada grupo como denominador: placebo (N = 235), ertugliflozin 5 mg (N = 252), ertugliflozin 15 mg (N = 245).

Incluye: polaquiuria, urgencia miccional, poliuria, aumento de la producción de orina y nocturia.

‡ Incluye: sed, boca seca, polidipsia y garganta seca.

Depleción de volumen

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

Cetoacidosis

En todo el programa clínico, la cetoacidosis se identificó en 3 de 3,409 (0.1 %) pacientes tratados con ertugliflozin y 0.0 % de los pacientes tratados con comparador [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Deterioro de la función renal

El tratamiento con ertugliflozin se asoció con aumentos en la creatinina sérica y disminuciones de la eGFR (consulte la Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada en el inicio tuvieron mayores

cambios promedio. En un estudio en pacientes con deterioro renal moderado, se observó que estos hallazgos anormales de laboratorio se revirtieron después de la discontinuación del tratamiento [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)*].

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

		Conjunto de estudios controlados con placebo de 26 semanas		
		Placebo N = 515	Ertugliflozin 5 mg N = 519	Ertugliflozin 15 mg N = 510
Valor inicial promedio	Creatinina (mg/dl)	0.83	0.82	0.82
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	89.5	88.2	89.0
Cambio en la semana 6	Creatinina (mg/dl)	0.00	0.03	0.03
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.3	-2.7	-3.1
Cambio en la semana 26	Creatinina (mg/dl)	-0.01	0.00	0.01
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.7	0.5	-0.6
		Estudio de insuficiencia renal moderada		
		Placebo N = 154	Ertugliflozin 5 mg N = 154	Ertugliflozin 15 mg N = 154
Inicio	Creatinina (mg/dl)	1.39	1.38	1.37
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	46.0	46.8	46.9
Cambio en la semana 6	Creatinina (mg/dl)	-0.02	0.11	0.12
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.6	-3.2	-4.1
Cambio en la semana 26	Creatinina (mg/dl)	0.02	0.08	0.10
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.0	-2.7	-2.6

Las reacciones adversas renales relacionadas (p. ej., lesión renal aguda, deterioro renal, insuficiencia prerrenal aguda) pueden producirse en pacientes tratados con ertugliflozin, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada, donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con los riñones fue del 0.6 %, 2.5 % y 1.3 % en los pacientes tratados con placebo, ertugliflozin 5 mg y ertugliflozin 15 mg, respectivamente.

Amputación de extremidades inferiores

En siete ensayos clínicos de fase 3 en los cuales se estudió ertugliflozin como monoterapia y en combinación con otros agentes antihiper glucémicos, se produjeron amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en 1 de 1,450 (0.1 %) en el grupo de no ertugliflozin, 3 de 1,716 (0.2 %) en el grupo de ertugliflozin 5 mg y 8 de 1,693 (0.5 %) en el grupo de ertugliflozin 15 mg.

Hipoglucemia

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

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

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

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

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

Infecciones micóticas genitales

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

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

Metformin

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

El tratamiento a largo plazo con metformin ha sido asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B₁₂, lo cual puede resultar en muy raras ocasiones en deficiencia de vitamina B clínicamente significativa ¹² (p. ej., anemia megaloblástica).

Análisis de laboratorio

Ertugliflozin

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

En los tres ensayos controlados con placebo, se observaron aumentos en el C-LDL relacionados con la dosis en los pacientes tratados con ertugliflozin. La media de cambios porcentuales desde el inicio hasta la semana 26 en el C-LDL en relación con el placebo fue del 2.6 % y 5.4 % con ertugliflozin 5 mg y ertugliflozin 15 mg, respectivamente. El rango de C-LDL inicial promedio fue de 96.6 a 97.7 mg/dl en todos los grupos de tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.11)].

Aumentos en la hemoglobina

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

Aumentos en el fosfato sérico

En los tres ensayos controlados con placebo, la media de los cambios (cambios porcentuales) desde el inicio en el fosfato sérico fue de 0.04 mg/dl (1.9 %) con placebo, 0.21 mg/dl (6.8 %) con ertugliflozin 5 mg y 0.26 mg/dl (8.5 %) con ertugliflozin 15 mg. El rango de la media del fosfato sérico inicial fue de 3.53 a 3.54 mg/dl en todos los grupos de tratamiento. En un ensayo clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada (media de cambios porcentuales) desde el inicio en la semana 26 en el fosfato sérico fueron -0.01 mg/dl (0.8 %) con placebo, 0.29 mg/dl (9.7 %) con ertugliflozin 5 mg y 0.24 mg/dl (7.8 %) con ertugliflozin 15 mg.

Metformin

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración de metformin, se observó una disminución a niveles por debajo de lo normal en los niveles anteriormente normales de vitamina B₁₂ sérica, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Sin embargo, estas disminuciones, que posiblemente se deban a la interferencia en la absorción de la B₁₂ del complejo de factor intrínseco B₁₂, muy rara vez se asocian a casos de anemia y, al parecer, pueden revertirse rápidamente al discontinuar metformin o el aporte complementario de vitamina B₁₂ [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a su aprobación se han identificado reacciones adversas adicionales. Ya que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Se han observado casos de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) con los inhibidores de SGLT2 [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Interacciones farmacológicas con ertugliflozin

Uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Ertugliflozin puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Por lo tanto, una dosis más baja de insulina o secretagogo de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con SEGLUROMET [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

Prueba de glucosa en orina con resultado positivo

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

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

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

7.2 Interacciones farmacológicas con metformin hydrochloride

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramate u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamide, acetazolamide o dichlorphenamide) disminuyen con frecuencia el bicarbonato sérico e inducen la acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal. El uso concomitante de estos fármacos con SEGLUROMET puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.

Fármacos que reducen la depuración de metformin

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

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

Alcohol

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

Fármacos que afectan el control glucémico

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

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

Los datos disponibles limitados de SEGLUROMET en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo asociado con el fármaco. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada en el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*).

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

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

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

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

Datos

Datos en seres humanos

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

Datos en animales

Ertugliflozin

Cuando ertugliflozin se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el día posnatal 21 al día posnatal 90, se presentó aumento de peso de los riñones, dilatación de pelvis renal y de túbulo renales y mineralización renal con dosis mayores o iguales que 5 mg/kg (13 veces las exposiciones humanas, en función del AUC). Estos efectos se produjeron con la exposición al fármaco durante los períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y al tercer trimestre de desarrollo renal en seres humanos y no se revirtieron completamente dentro de un período de recuperación de 1 mes.

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

Metformin hydrochloride

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

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

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

Datos

Datos en seres humanos

No existe información sobre la presencia de SEGLUROMET en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Ertugliflozin está presente en la leche de ratas en período de lactancia (*consulte Datos*). Dado que la maduración renal humana se produce en el útero y durante los 2 primeros años de vida cuando puede haber exposición durante el período de lactancia, puede haber riesgo para el desarrollo renal en seres humanos, en función de los datos de ertugliflozin. Los estudios publicados informan que metformin está presente en la leche humana, lo que resultó en dosis al lactante de entre aproximadamente 0.11 % a 1 % de la dosificación ajustada al peso materno y una proporción leche/plasma que osciló entre 0.13 y 1. No hay informes de efectos adversos en los lactantes expuestos a metformin. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un bebé lactante, se debe aconsejar a las mujeres que el uso de SEGLUROMET no se recomienda durante la lactancia.

Datos

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

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

8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva

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

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

SEGLUROMET

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

Ertugliflozin

En todo el programa clínico, un total de 876 (25.7 %) pacientes tratados con ertugliflozin tenían 65 años de edad y más, y 152 (4.5 %) pacientes tratados con ertugliflozin tenían 75 años de edad y más. Los pacientes de 65 años y más tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen en comparación con pacientes más jóvenes; los eventos se informaron en el 1.1 %, 2.2 % y 2.6 % de los pacientes tratados con el comparador, ertugliflozin 5 mg y ertugliflozin 15 mg, respectivamente [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)*].

Metformin hydrochloride

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

8.6 Insuficiencia renal

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

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

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

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

8.7 Disfunción hepática

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

10 SOBREDOSIS

SEGLUROMET

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

Ertugliflozin

La eliminación de ertugliflozin mediante hemodiálisis no se ha estudiado.

Metformin hydrochloride

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

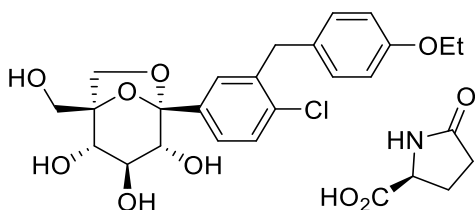
11 DESCRIPCIÓN

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

Ertugliflozin

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

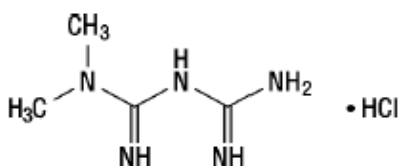
La estructura química es:



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

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (hidroloruro imidodicarbonimidico diamida *N,N*-dimetil) no está químicamente ni farmacológicamente relacionado con ninguna otra clase de agentes antihiper glucémicos orales. La fórmula estructural es la siguiente:



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

SEGLUROMET está disponible como comprimidos recubiertos con película que contienen:

- 3.24 mg de ertugliflozin ácido L-pirolglutámico equivalente a 2.5 mg de ertugliflozin y 500 mg de metformin hydrochloride (SEGLUROMET 2.5/500)
- 3.24 mg de ertugliflozin ácido L-pirolglutámico equivalente a 2.5 mg de ertugliflozin y 1,000 mg de metformin hydrochloride (SEGLUROMET 2.5/1000)
- 9.71 mg de ertugliflozin ácido L-pirolglutámico equivalente a 7.5 mg de ertugliflozin y 500 mg de metformin hydrochloride (SEGLUROMET 7.5/500)
- 9.71 mg de ertugliflozin ácido L-pirolglutámico equivalente a 7.5 mg de ertugliflozin y 1,000 mg de metformin hydrochloride (SEGLUROMET 7.5/1000)

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

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

SEGLUROMET

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

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

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

12.2 Farmacodinámica

Ertugliflozin

Excreción urinaria de glucosa y volumen urinario

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

Electrofisiología cardíaca

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

12.3 Farmacocinética

Introducción general

Ertugliflozin

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

Absorción

SEGLUROMET

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

Ertugliflozin

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

Efecto de los alimentos

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

Metformin hydrochloride

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

Distribución

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformin después de dosis únicas orales de comprimidos de metformin hydrochloride 850 mg promedió los 654 ± 358 l. Metformin se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, que están unidas en más del 90 % a proteínas. Metformin se divide entre los glóbulos rojos, muy probablemente en función del tiempo. En dosis clínicas y con cronogramas de dosis habituales de comprimidos de metformin hydrochloride, las concentraciones plasmáticas en equilibrio dinámico de metformin se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y generalmente son <1 mcg/ml. Durante los ensayos clínicos controlados de metformin, los niveles plasmáticos máximos de metformin no excedieron los 5 mcg/ml, incluso a dosis máximas.

Eliminación

Metabolismo

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

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

Excreción

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

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

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

SEGLUROMET

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de ertugliflozin y metformin después de la administración de SEGLUROMET en pacientes con deterioro de la función renal [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

Ertugliflozin

En un estudio de farmacología clínica de fase 1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y deterioro leve, moderado o grave de la función renal (según lo determinado por la eGFR), después de la administración de una dosis única de 15 mg de ertugliflozin, la media de aumentos en el AUC de ertugliflozin fue de 1.6, 1.7 y 1.6 veces, respectivamente, para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, en comparación con sujetos con función renal normal. Estos aumentos en el AUC de ertugliflozin no se consideran clínicamente significativos. La excreción urinaria de glucosa de 24 horas disminuyó con el aumento de la gravedad de la insuficiencia renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*]. La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozin no se vio afectada en pacientes con insuficiencia renal.

Metformin hydrochloride

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

Pacientes con disfunción hepática

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

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

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios con SEGLUROMET en pacientes pediátricos.

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

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

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

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

No se han realizados estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de metformin según la raza. En estudios clínicos controlados sobre metformin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico fue similar en pacientes de raza blanca (N = 249), negra (N = 51) e hispana (N = 24).

Estudios sobre interacciones farmacológicas

SEGLUROMET

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

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

Ertugliflozin

Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas

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

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas

No se recomienda ajuste de la dosis de SEGLUROMET cuando se administra de forma concomitante con productos medicinales habitualmente recetados. La farmacocinética de ertugliflozin fue similar con y sin coadministración de metformin, glimepiride, sitagliptin y simvastatin en sujetos sanos (consulte la

Figura 1). La coadministración de ertugliflozin con múltiples dosis de 600 mg de rifampin (un inductor de enzimas de CYP y UGT) una vez al día causó reducciones medias de aproximadamente un 39 % y 15 % del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de ertugliflozin, respectivamente, en relación con ertugliflozin administrado solo. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes. Ertugliflozin no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformin, glimepiride, sitagliptin y simvastatin cuando se administra en forma concomitante en sujetos sanos (consulte la Figura 2). El modelo de PK con base fisiológica (PBPK) sugiere que la coadministración de ácido mefenámico (un inhibidor de la UGT) puede aumentar el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de ertugliflozin 1.51 y 1.19 veces, respectivamente. Estos cambios previstos en la exposición no se consideran clínicamente relevantes.

Figura 1: Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de ertugliflozin

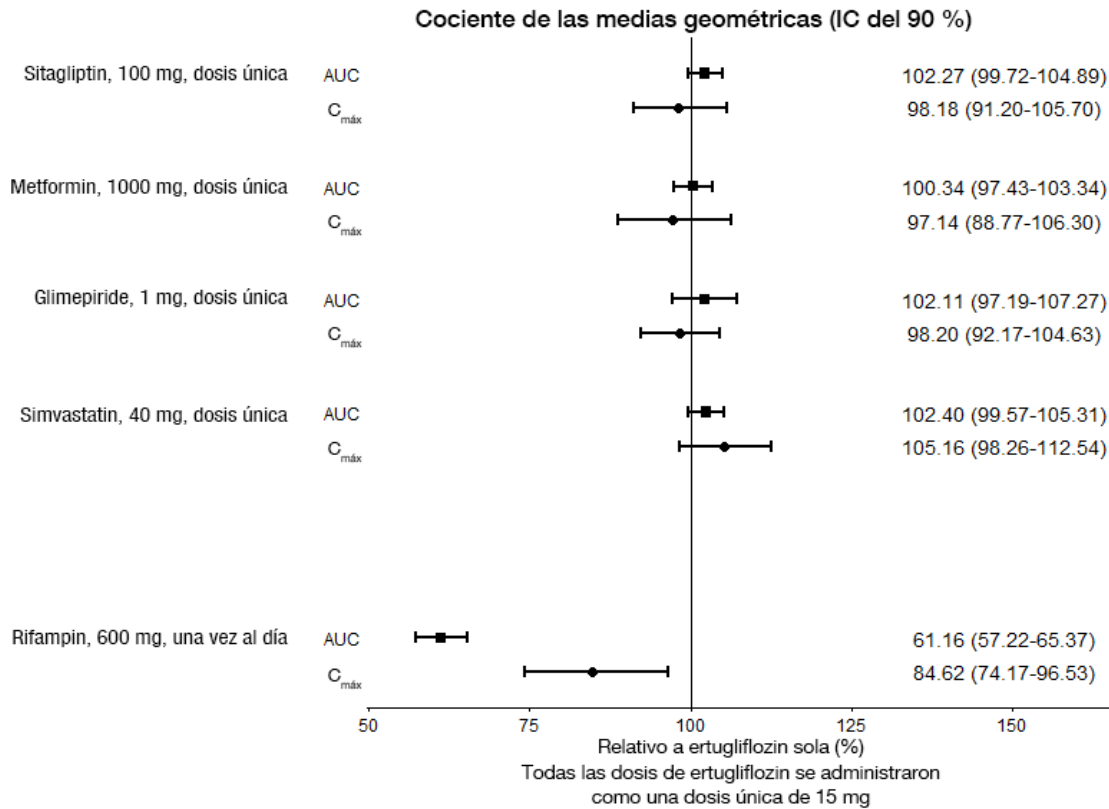
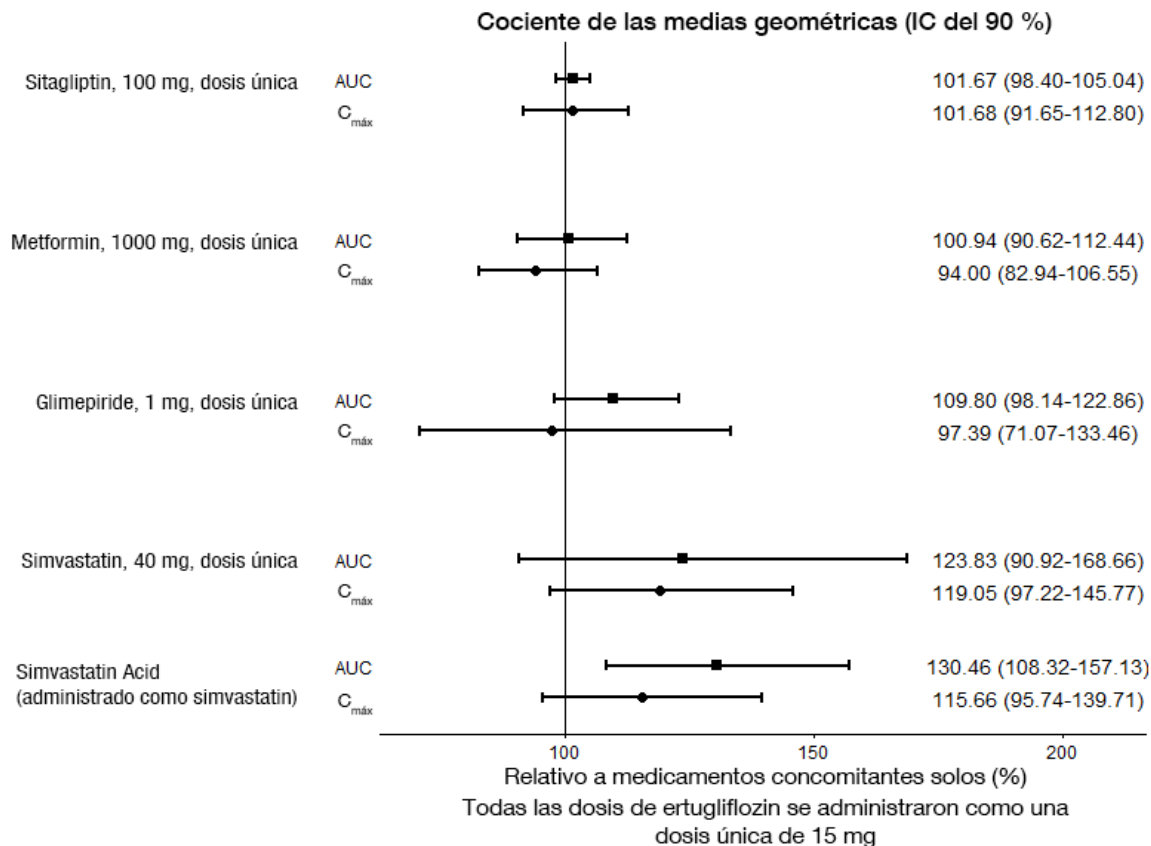


Figura 2: Efectos de ertugliflozin en la farmacocinética de otros fármacos



Metformin hydrochloride

Tabla 4: Efecto de metformin sobre la exposición sistémica a los fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de metformin*	Cociente de las medias geométricas (proporción con o sin metformin)		
			Sin efecto = 1.00		
			AUC [†]	C _{máx}	
No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:					
Cimetidine	400 mg	850 mg	Cimetidine	0.95 [‡]	1.01
Glyburide	5 mg	500 mg [§]	Glyburide	0.78 [¶]	0.63 [¶]
Furosemide	40 mg	850 mg	Furosemide	0.87 [¶]	0.69 [¶]
Nifedipine	10 mg	850 mg	Nifedipine	1.10 [‡]	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	Propranolol	1.01 [‡]	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	Ibuprofen	0.97 [#]	1.01 [#]

* Todas las dosis se administran como dosis única a menos que se especifique de otro modo.
[†] El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.
[‡] AUC_{0-24h}.
[§] Comprimidos de 500 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada.
[¶] Cociente de medias aritméticas, valor de p de diferencia <0.05.
[#] Cociente de medias aritméticas.

Tabla 5: Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a metformin

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de metformin*	Cociente de las medias geométricas (proporción con y sin fármaco coadministrado)		
			Sin efecto = 1.00		
			AUC†	C _{máx}	
No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:					
Glyburide	5 mg	500 mg‡	Metformin‡	0.98§	0.99§
Furosemide	40 mg	850 mg	Metformin	1.09§	1.22§
Nifedipine	10 mg	850 mg	Metformin	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	Metformin	0.90	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	Metformin	1.05§	1.07§
Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal pueden aumentar la acumulación de metformin. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.2).]					
Cimetidine	400 mg	850 mg	Metformin	1.40	1.61
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.2).]					
Topiramate	100 mg¶	500 mg¶	Metformin	1.25¶	1.17

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

† El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.

‡ Comprimidos de 500 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada.

§ Cociente de medias aritméticas.

¶ 100 mg de topiramate en estado estacionario cada 12 horas + 500 mg de metformin cada 12 horas AUC = AUC_{0-12h}.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Ertugliflozin

La carcinogénesis se evaluó en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio en ratones, se administró ertugliflozin mediante alimentación oral en dosis de 5, 15 y 40 mg/kg/día durante un máximo de 97 semanas en machos y de 102 semanas en hembras. No hubo hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozin en dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD] de 15 mg/día en función del AUC). En el estudio en ratas, ertugliflozin se administró mediante sonda gástrica oral en dosis de 1.5, 5 y 15 mg/kg/día durante un máximo de 92 semanas en hembras y 104 semanas en machos. Los hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozin incluyeron una mayor incidencia de feocromocitomas medulares suprarrenales (PCC) en ratas macho con dosis de 15 mg/kg/día. Aunque el mecanismo molecular sigue siendo desconocido, este hallazgo puede estar relacionado con la malabsorción de carbohidratos que provocaron alteraciones de la homeostasis del calcio, que ha sido asociado con el desarrollo del PCC en ratas y tiene una relevancia poco clara para el riesgo en seres humanos. El nivel sin efectos observados (NOEL) de neoplasia fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la exposición humana a la MRHD de 15 mg/día, en función del AUC).

Metformin hydrochloride

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

Mutagénesis

Ertugliflozin

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

Metformin hydrochloride

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

Deterioro de la fertilidad

Ertugliflozin

En los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, a las ratas macho y hembra se les administró ertugliflozin en dosis de 5, 25 y 250 mg/kg/día. No se observó ningún efecto adverso en la fertilidad con la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 480 a 570 veces mayor que la exposición humana en machos y hembras, respectivamente, según la MRHD de 15 mg/día basada en las comparaciones del AUC).

Metformin hydrochloride

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

La eficacia y la seguridad de ertugliflozin en combinación con metformin se han estudiado en 4 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo, que involucraban a 3,643 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios incluyeron grupos de pacientes de raza blanca, hispana, negra, asiática y otros grupos étnicos y raciales con un intervalo de edad de 21 a 86 años.

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

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

14.2 Ertugliflozin como terapia combinada de adición con metformin

Un total de 621 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían un control inadecuado (nivel de HbA1c entre el 7 % y el 10.5 %) y recibían monoterapia de metformin ($\geq 1,500$ mg/día durante ≥ 8 semanas) participaron en un estudio aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas de duración, controlado con placebo (NCT02033889) para evaluar la eficacia y la seguridad de ertugliflozin en combinación con metformin. Los pacientes ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir placebo, ertugliflozin 5 mg o ertugliflozin 15 mg administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia con metformin de base.

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

Tabla 6: Resultados de la semana 26 a partir de un estudio controlado con placebo de ertugliflozin en combinación con metformin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

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

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

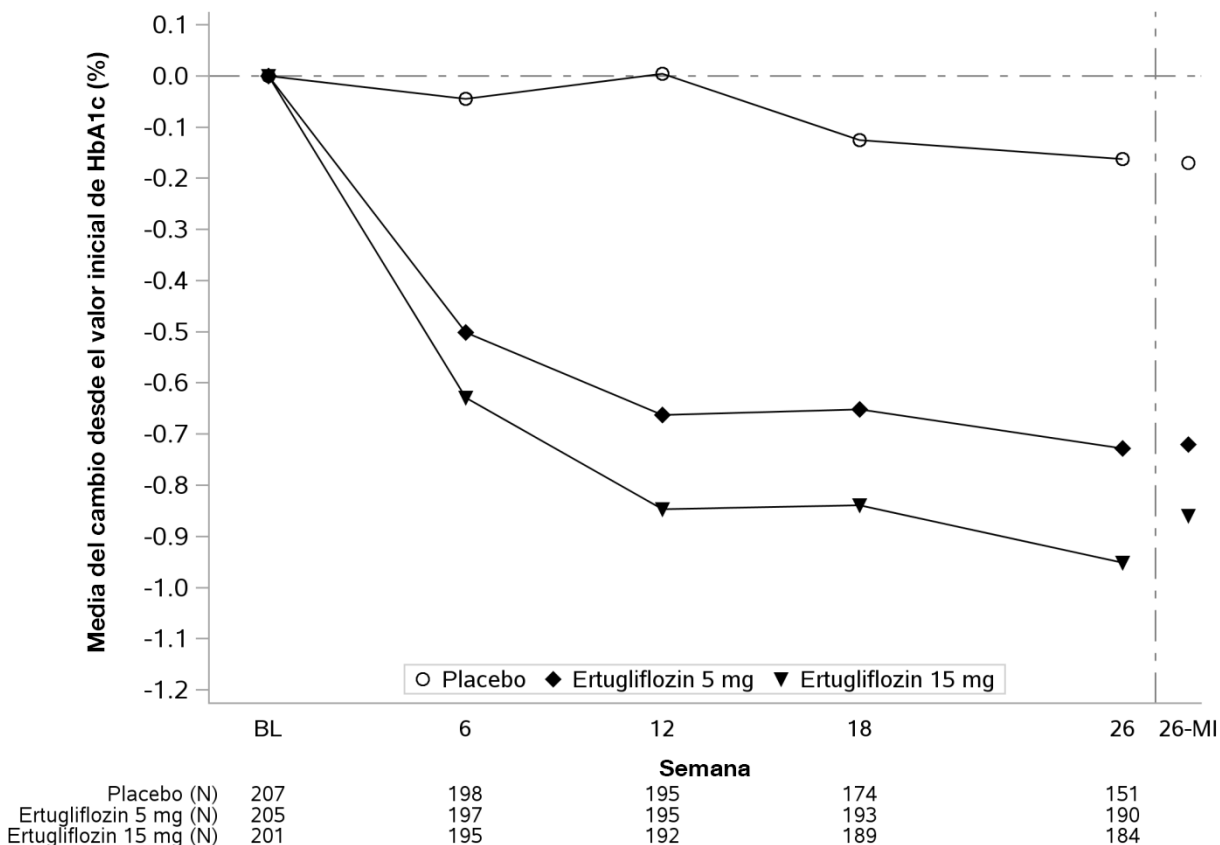
[†] Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiper glucémica previa, estado menopáusico y eGFR inicial.

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

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

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

Figura 3: Cambio con el paso del tiempo de HbA1c (%) en un estudio controlado con placebo de 26 semanas de ertugliflozin usado en combinación con metformin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*



* Los datos a la izquierda de la línea vertical son medias observadas (no basadas en el modelo) que excluyen los valores posteriores al rescate glucémico. Los datos a la derecha de la línea vertical representan el diagnóstico final de los datos de la semana 26, incluidos todos los valores independientemente del uso del medicamento de rescate glucémico y del uso del fármaco del estudio, con los valores de la semana 26 faltantes imputados utilizando la imputación múltiple (26-MI) con una media igual a los valores iniciales del paciente (consulte la Tabla 6).

14.3 En combinación con sitagliptin frente a ertugliflozin solo y sitagliptin solo, como fármaco de adición a metformin

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

En la semana 26, ertugliflozin 5 mg o 15 mg + sitagliptin 100 mg proporcionaron mayores reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con ertugliflozin (5 mg o 15 mg) solo o sitagliptin 100 mg solo. La media de los cambios desde el inicio en la HbA1c fue del -1.4 % para ertugliflozin 5 mg o 15 mg + sitagliptin 100 mg frente al -1.0 %, para ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o sitagliptin 100 mg, respectivamente. Más pacientes que recibieron ertugliflozin 5 mg o 15 mg + sitagliptin 100 mg alcanzaron un valor de HbA1c < 7 % (53.3 % y 50.9 %, para ertugliflozin 5 mg o 15 mg,

respectivamente, + sitagliptin 100 mg) en comparación con los componentes individuales (29.3 %, 33.7 % y 38.5 % para ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg o sitagliptin 100 mg, respectivamente).

14.4 Ertugliflozin como terapia combinada de adición con metformin y sitagliptin

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

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

Tabla 7: Resultados de la semana 26 a partir de un estudio de adición de ertugliflozin en combinación con metformin y sitagliptin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

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

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados con una medición inicial de la variable de resultado. En la semana 26, el criterio de valoración principal de HbA1c faltaba en el 10 %, 11 % y 7 % de los pacientes y durante el ensayo, el medicamento de rescate fue iniciado por el 16 %, 1 % y 2 % de los pacientes aleatorizados a placebo, ertugliflozin 5 mg y ertugliflozin 15 mg, respectivamente. Las mediciones de la semana 26 faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple con una media igual a los valores iniciales del paciente. Los resultados incluyen mediciones obtenidas después de iniciar el medicamento de rescate. Para aquellos pacientes que no recibieron el medicamento de rescate y cuyos valores se midieron a las 26 semanas, la media de los cambios desde el inicio en la HbA1c fue del -0.2 %, -0.8 % y -0.9 % para placebo, ertugliflozin 5 mg y ertugliflozin 15 mg, respectivamente.

[†] Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiper glucémica previa y eGFR inicial.

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

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

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

14.5 Estudio con control activo de ertugliflozin en comparación con glimepiride como terapia combinada de adición con metformin

Un total de 1,326 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían un control inadecuado (nivel de HbA1c entre el 7 % y el 9 %) y recibían monoterapia de metformin participaron en un estudio aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico, de 52 semanas de duración, controlado con comparador activo (NCT01999218) para evaluar la eficacia y la seguridad de ertugliflozin en combinación con metformin. Estos pacientes que estaban recibiendo monoterapia con metformin ($\geq 1,500$ mg/día por ≥ 8 semanas) ingresaron en un período de 2 semanas, simple ciego, de preinclusión con placebo y fueron aleatorizados para recibir glimepiride, ertugliflozin 5 mg o ertugliflozin 15 mg administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia con metformin de base. Glimepiride se inició en dosis de 1 mg/día y se ajustó ascendentemente hasta una dosis máxima de 6 u 8 mg/día (dependiendo de la dosis máxima aprobada en cada país) o una dosis máxima tolerada, o se disminuyó para evitar o manejar la hipoglucemia. La media de las dosis diarias de glimepiride fue de 3.0 mg.

Ertugliflozin 15 mg fue no inferior a glimepirid después de 52 semanas de tratamiento. (Consulte la Tabla 8.)

Tabla 8: Resultados en la Semana 52 de un estudio controlado con tratamiento activo, para comparar ertugliflozin con glimepiride como terapia de adición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada de forma inadecuada con metformin*

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

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

[†] Análisis con intención de tratar utilizando ANCOVA, ajustado para el valor inicial, medicación antihiper glucémica previa y eGFR inicial.

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

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

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

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

Los comprimidos de ertugliflozin 2.5 mg y metformin hydrochloride 500 mg son de color rosa, ovalados, grabados con "2.5/500" en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-5369-03, frascos de 60 dosis unitarias

NDC 0006-5369-06, frascos de 180 dosis unitarias

NDC 0006-5369-07, frascos de 500 unidades a granel

Los comprimidos de ertugliflozin 2.5 mg y metformin hydrochloride 1000 mg son de color rosa, ovalados, grabados con “2.5/1000” en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

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

Los comprimidos de ertugliflozin 7.5 mg y metformin hydrochloride 500 mg son de color rojo, ovalados, grabados con “7.5/500” en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

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

Los comprimidos de ertugliflozin 7.5 mg y metformin hydrochloride 1000 mg son de color rojo, ovalados, grabados con “7.5/1000” en una de las caras y con la otra cara lisa. Se suministran en las siguientes presentaciones:

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

Almacenamiento de frascos

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

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Instrucciones

Se debe indicar a los pacientes que lean la Guía del medicamento antes de comenzar SEGLUROMET (ertugliflozin y metformin) y que vuelvan a leerla cada vez que renueven la receta.

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles riesgos y beneficios de SEGLUROMET y sobre las vías alternativas de tratamiento. También se debe informar a los pacientes sobre la importancia de seguir las instrucciones de alimentación, realizar actividad física regular, monitorear la glucosa en sangre y realizarse pruebas de HbA1c de forma periódica, reconocer y controlar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y someterse a evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Durante períodos de estrés, como fiebre, traumatismos, infecciones o cirugías, los medicamentos necesarios pueden cambiar y se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico lo antes posible.

Instruya a los pacientes a tomar SEGLUROMET solo según lo recetado. Si se omite una dosis, aconseje a los pacientes que la tomen tan pronto como sea posible, a menos que casi sea hora de la próxima dosis, en cuyo caso de los pacientes debe saltarse la dosis omitida y tomar el medicamento a la próxima hora programada regularmente. Aconseje a los pacientes que no tomen dos dosis de SEGLUROMET en el mismo momento.

Hipoglucemia con uso concomitante de insulina o secretagogos de insulina

Informe a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia puede aumentar con SEGLUROMET cuando se agrega a la insulina o un secretagogo de insulina y que una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina puede ser necesaria a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Toxicidad fetal

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

Lactancia

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

Embarazo

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

Acidosis láctica

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

Hipotensión

Informe a los pacientes que puede producirse hipotensión sintomática con SEGLUROMET y aconséjeles que se comuniquen con su médico si experimentan dichos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Informe a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y que beban una cantidad adecuada de líquidos.

Cetoacidosis

Informe a los pacientes que la cetoacidosis es una afección grave potencialmente mortal y que se han informado casos de cetoacidosis durante la administración de medicamentos que contienen inhibidores de SGLT2, incluido ertugliflozin, algunas veces asociados con enfermedad o cirugía, entre otros factores de riesgo. Se debe educar a los pacientes para controlar las cetonas (cuando sea posible) si ocurren síntomas indicativos de cetoacidosis, incluso si la glucosa en sangre no está elevada. Si se presentan síntomas de cetoacidosis (que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio y dificultad para respirar), indique a los pacientes que interrumpan SEGLUROMET y busquen asesoría médica de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Lesión renal aguda

Informe a los pacientes que la lesión renal aguda se ha informado durante el uso de SEGLUROMET. Asesore a los pacientes que soliciten asistencia médica de inmediato si tienen una ingesta oral reducida (debido a una enfermedad aguda o ayuno) o aumento de pérdidas de líquido (debido a vómitos, diarrea, o exposición al calor excesiva), ya que puede ser adecuado interrumpir temporalmente el uso de SEGLUROMET en esos casos [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Monitoreo de la función renal

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

Infecciones graves de las vías urinarias

Informe a los pacientes sobre las posibles infecciones de las vías urinarias, que pueden ser graves. Bríndeles información sobre los síntomas de infecciones de las vías urinarias. Asesórelos para que busquen orientación médica si se presentan estos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Amputación

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de amputaciones. Asesore a los pacientes sobre la importancia de recibir atención de rutina preventiva de los pies. Indique a los pacientes que controlen la aparición de dolor o dolor a la palpación, llagas o úlceras, o infecciones que involucren la pierna o el pie y que busquen asesoramiento médico de inmediato si desarrollan dichos signos o síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Informe a los pacientes que las infecciones necrosantes del perineo (gangrena de Fournier) han ocurrido con los inhibidores de SGLT2. Asesore a los pacientes para que busquen atención médica de inmediato si desarrollan dolor o sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o el área de los genitales hacia el recto, junto con una fiebre por encima de 100.4 °F o malestar general [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

Infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., vulvovaginitis)

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

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

Informe a los pacientes de sexo masculino sobre las infecciones por levaduras del pene (p. ej., balanitis o balanopostitis candidiásica) que pueden ocurrir, especialmente en el caso de los hombres no circuncidados. Bríndeles información sobre los signos y síntomas de la balanitis y balanopostitis (erupción o enrojecimiento del glande o del prepucio). Asesórelos sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar orientación médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Análisis de laboratorio

Debido al mecanismo de acción de ertugliflozin, informe a los pacientes que la prueba de glucosa en orina dará resultado positivo mientras toman SEGLUROMET.

 Fabricado para: Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, EE. UU.

Para obtener información de patentes: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2017-2020 Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de **Merck & Co., Inc.**
Todos los derechos reservados.

uspi-mk8835b-t-2001r003
US-EMT-00082