



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-108065535-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-108065535-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA SRL representante en la Argentina de MERCK SHARP & DOHME CORP solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STEGLATRO / ERTUGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ERTUGLIFLOZINA 5 mg y 15 mg; aprobada por Certificado N° 58.919.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA SRL representante en la Argentina de MERCK SHARP & DOHME CORP propietaria de la Especialidad Medicinal denominada STEGLATRO / ERTUGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ERTUGLIFLOZINA 5 mg y 15 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-07933268-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-07933286-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.919, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-108065535-APN-DGA#ANMAT

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

STEGLATRO®

Ertugliflozina 5 - 15 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de STEGLATRO 5 mg contiene: Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 6,477 mg) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 59,682 mg; Lactosa monohidrato 29,841 mg; Almidón glicolato sódico (Tipo A) 3,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Opadry II Rosa 33G150000 4,000 mg.

Composición del Opadry II Rosa 33G150000: HPMC 2910/Hipromelosa 6 cP; Lactosa monohidrato; Macrogol/PEG 3350; Triacetina; Dioxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de STEGLATRO 15 mg contiene: Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 19,431 mg) 15 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 179,046 mg; Lactosa monohidrato 89,523 mg; Almidón glicolato sódico (Tipo A) 9,000 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Opadry II Rojo 33G15398 12,000 mg.

Composición del Opadry II Rojo 33G15398: HPMC 2910/Hipromelosa 6 cP; Lactosa monohidrato; Macrogol/PEG 3350; Triacetina; Dioxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos usados en diabetes, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), código ATC: A10BK04.

INDICACIONES

STEGLATRO está indicado en adultos a partir de los 18 años con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

- como monoterapia en pacientes en los que el uso de metformina no se considera adecuado debido a intolerancia o contraindicaciones.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

(Para consultar los resultados de los ensayos con respecto a las combinaciones y los efectos sobre el control glucémico, ver las secciones Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas; Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa desde el filtrado glomerular a la circulación. Ertugliflozina es un inhibidor potente, selectivo y reversible del SGLT2. Al inhibir el SGLT2, ertugliflozina reduce la reabsorción renal de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal para la glucosa, aumentando de este modo la excreción

urinaria de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

Excreción urinaria de glucosa y volumen urinario

Tras la administración de dosis únicas y múltiples de ertugliflozina se observaron aumentos dependientes de la dosis de la cantidad de glucosa excretada en orina en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Modelos de dosis-respuesta indican que ertugliflozina 5 mg y 15 mg produce una excreción urinaria de glucosa casi máxima en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, que equivale al 87 % y 96 % de la inhibición máxima, respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de ertugliflozina se ha estudiado en 7 ensayos clínicos de Fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo o con el tratamiento activo de referencia en los que participaron 4.863 pacientes con diabetes de tipo 2, incluido un ensayo de 468 pacientes con insuficiencia renal moderada. La distribución racial fue: 76,8 % de raza blanca, 13,3 % asiáticos, 5,0 % de raza negra y 4,8 % de otras razas. Los pacientes hispanos o latinos constituyeron el 24,2 % de la población. Los pacientes tenían una edad media de 57,8 años (intervalo de 21 a 87 años), con un 25,8 % de pacientes \geq 65 años y un 4,5 % de pacientes \geq 75 años.

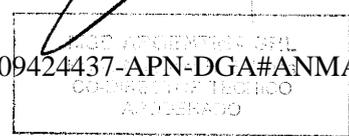
Ertugliflozina se ha estudiado en monoterapia y en combinación con metformina y/o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Ertugliflozina también se ha estudiado en combinación con tratamientos actuales para la diabetes, que incluyen insulina y una sulfonilurea y en pacientes con diabetes de tipo 2 con insuficiencia renal moderada.

Monoterapia

Un total de 461 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con dieta y ejercicio participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en monoterapia. Estos pacientes, que no recibieron ningún tratamiento antidiabético de base, se aleatorizaron para recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día (ver Tabla 1).

Tabla 1: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo controlado con placebo de STEGLATRO en monoterapia*

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=156	N=151	N=153
Valor basal (media)	8,2	8,4	8,1
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-0,8	-1,0	0,2
Diferencia con respecto a placebo (media MC†, IC del 95%)	-1,0‡ (-1,2; -0,8)	-1,2‡ (-1,4; -0,9)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7%	44 (28,2) §	54 (35,8) §	20 (13,1)



Peso corporal (kg)	N=156	N=152	N=153
Valor basal (media)	94,0	90,6	94,2
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-3,2	-3,6	-1,4
Diferencia con respecto a placebo (media MC†, IC del 95%)	-1,8‡ (-2,6; -0,9)	-2,2‡ (-3,0; -1,3)	

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que contaron con al menos una determinación de la variable de valoración.

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tratamiento, tiempo, medicación antidiabética previa, TFGe basal e interacción entre tiempo y tratamiento.

‡ p < 0,001 comparado con placebo.

§ p < 0,001 comparado con placebo (según comparaciones de razones de posibilidades ajustadas a partir de un modelo de regresión logística, utilizando una estrategia de imputación múltiple para los valores de datos omitidos).

Ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina

Un total de 621 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina en monoterapia (≥ 1.500 mg/día) participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día, además de continuar con el tratamiento de base con metformina (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados en la semana 26 de un ensayo controlado con placebo de STEGLATRO en combinación con metformina*

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=207	N=205	N=209
Valor basal (media)	8,2	8,1	8,2
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-0,8	-0,9	-0,0
Diferencia con respecto a placebo (media MC†, IC del 95%)	-0,7‡ (-0,9; -0,5)	-0,9‡ (-1,1; -0,7)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7%	73 (35,3) §	82 (40,0) §	33 (15,8)
Peso corporal (kg)	N=207	N=205	N=209
Valor basal (media)	84,9	85,3	84,5
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-3,0	-2,9	-1,3
Diferencia con respecto a placebo (media MC†, IC del 95%)	-1,7‡ (-2,2; -1,1)	-1,6‡ (-2,2; -1,0)	

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que contaron con al menos una determinación de la variable de valoración.

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tratamiento, tiempo, medicación antidiabética previa (metformina en monoterapia o metformina + otro antidiabético), TFGe basal (continua), estrato de aleatorización según el estado menopáusico (varones, mujeres premenopáusicas, mujeres perimenopáusicas o con < 3 años de posmenopausia, mujeres con ≥ 3 años de posmenopausia) e interacción entre tiempo y tratamiento.

‡ p \leq 0,001 comparado con placebo.

§ p < 0,001 comparado con placebo (según comparaciones de razones de posibilidades ajustadas a partir de un modelo de regresión logística, utilizando una estrategia de imputación múltiple para los valores de datos omitidos).

Ensayo controlado con tratamiento activo de referencia de ertugliflozina frente a glimepirida como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina

Un total de 1.326 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina en monoterapia participaron en un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 52 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Se aleatorizó a estos pacientes, que estaban recibiendo metformina en monoterapia (≥ 1.500 mg/día), a recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o glimepirida una vez al día, además de continuar con el tratamiento de base con metformina. El tratamiento con glimepirida se inició en una dosis de 1 mg/día y se ajustó 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 ajustó a la baja para evitar o controlar la hipoglucemia. La dosis media diaria de glimepirida fue de 3,0 mg (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultados en la semana 52 procedentes de un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia que comparó STEGLATRO frente a glimepirida como tratamiento adicional en pacientes no controlados de forma adecuada con metformina*

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Glimepirida
HbA1c (%)	N=448	N=440	N=437
Valor basal (media)	7,8	7,8	7,8
Variación con respecto al valor basal (media MCT)	-0,6	-0,6	-0,7
Diferencia con respecto a glimepirida (media MCT; IC del 95 %)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [†] (-0,0; 0,2)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Peso corporal (kg)	N=448	N=440	N=437
Valor basal (media)	87,9	85,6	86,8
Variación con respecto al valor basal (media MCT)	-3,0	-3,4	0,9
Diferencia con respecto a glimepirida (media MCT; IC del 95 %)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que contaron con al menos una determinación de la variable de valoración.

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tratamiento, tiempo, medicación antidiabética previa (monoterapia o tratamiento doble), TFGe basal (continua) e interacción entre tiempo y tratamiento. El tiempo se trató como variable categórica.

[‡] Se declaró no inferioridad en caso de que el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral para la diferencia media fuera inferior al 0,3 %.

[§] p < 0,001 comparado con glimepirida.

Ensayo factorial con ertugliflozina y sitagliptina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina

Un total de 1.233 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg comparado con los componentes individuales. Se aleatorizó a pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina en monoterapia (≥ 1.500 mg/día) a uno de los cinco grupos de tratamiento activo de referencia: ertugliflozina 5 mg o 15 mg, sitagliptina 100 mg o sitagliptina 100 mg en combinación con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina administrados una vez al día además de continuar con el tratamiento de base con metformina (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo factorial con STEGLATRO y sitagliptina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina comparado con los componentes individuales*

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Sitagliptina 100 mg	STEGLATRO 5 mg + Sitagliptina 100 mg	STEGLATRO 15 mg + Sitagliptina 100 mg
HbA1c (%)	N=250	N=248	N=247	N=243	N=244
Valor basal (media)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Diferencia con respecto a					
Sitagliptina				-0,4‡ (-0,6; -0,3)	-0,5‡ (-0,6; -0,3)
STEGLATRO 5 mg				-0,5‡ (-0,6; -0,3)	
STEGLATRO 15 mg					-0,4‡ (-0,6; -0,3)
(media MC†; IC del 95 %)					
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127‡ (52,3)	120‡ (49,2)
Peso corporal (kg)	N=250	N=248	N=247	N=243	N=244
Valor basal (media)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferencia con respecto a sitagliptina (media MC†; IC del 95 %)				-1,8‡ (-2,5; -1,2)	-2,3‡ (-2,9; -1,6)

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que contaron con al menos una determinación de la variable de valoración.

† Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tratamiento, tiempo, TFGe basal e interacción entre tiempo y tratamiento.

‡ p < 0,001 comparado con el grupo control.

§ p < 0,001 comparado con la dosis correspondiente de ertugliflozina o sitagliptina (según comparaciones de razones de posibilidades ajustadas a partir de un modelo de regresión logística, utilizando una estrategia de imputación múltiple para los valores de datos omitidos).

Ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina

Un total de 463 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina (≥ 1.500 mg/día) y sitagliptina 100 mg una vez al día, participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día, además de continuar con el tratamiento de base con metformina y sitagliptina (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de STEGLATRO como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina*

	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=156	N=153	N=153
Valor basal (media)	8,1	8,0	8,0
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-0,8	-0,9	-0,1
Diferencia con respecto a placebo (media MC†; IC del 95 %)	-0,7‡ (-0,9; -0,5)	-0,8‡ (-0,9; -0,6)	

Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Peso corporal (kg)	N=156	N=153	N=153
Valor basal (media)	87,6	86,6	86,5
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] ; IC del 95 %)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que contaron con al menos una determinación de la variable de valoración.

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tratamiento, tiempo y medicación antidiabética previa.

[‡] p < 0,001 comparado con placebo.

Tratamiento de combinación con ertugliflozina y sitagliptina

Un total de 291 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con dieta y ejercicio participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con sitagliptina. Se aleatorizó a estos pacientes, que no recibían tratamiento antidiabético de base, a recibir ertugliflozina 5 mg o ertugliflozina 15 mg en combinación con sitagliptina (100 mg) o placebo, una vez al día (ver Tabla 6).

Tabla 6: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de ertugliflozina y sitagliptina en combinación*

	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina	Placebo
HbA1c (%)	N=98	N=96	N=96
Valor basal (media)	8,9	9,0	9,0
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] ; IC del 95 %)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	35 (35,7)[§]	30 (31,3)[§]	8 (8,3)
Peso corporal (kg)	N=98	N=96	N=97
Valor basal (media)	90,8	91,3	95,0
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] ; IC del 95 %)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y contaron con al menos a una determinación de la variable de valoración.

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas según un modelo longitudinal que incluía términos correspondientes a tratamiento, tiempo e interacción entre tiempo y tratamiento.

[‡] p < 0,001 comparado con placebo.

[§] p < 0,001 comparado con placebo (según comparaciones de razones de posibilidades ajustadas a partir de un modelo de regresión logística, utilizando una estrategia de imputación múltiple para los valores de datos omitidos).

Insuficiencia renal moderada

La eficacia de ertugliflozina también se evaluó por separado en un estudio específico de pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada (468 pacientes con una TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²).

La media MC (IC del 95 %) de las variaciones con respecto al valor basal en HbA1c fueron de -0,26 (-0,42; -0,11), 0,29 (-0,44; -0,14), y -0,41 (-0,56; -0,27) en los grupos placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. Las

PABLO AUGUSTO BARRERA

 PABLO AUGUSTO BARRERA

 CO DIRECTOR TÉCNICO

 APODERADO

reducciones de HbA1c en los grupos de ertugliflozina no fueron significativamente diferentes a las del grupo placebo. El análisis preespecificado de la eficacia glucémica estuvo falseado por el uso de una medicación antihiper glucémica concomitante prohibida. En un análisis posterior, excluyendo a los pacientes que usaron la medicación prohibida, ertugliflozina 5 mg y 15 mg se asociaron a unas reducciones corregidas respecto a placebo de la HbA1c del -0,14 (-0,36; -0,08) y -0,33 (-0,55; -0,11).

Glucemia en ayunas

En tres ensayos controlados con placebo, ertugliflozina produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (GA). Para ertugliflozina 5 mg y 15 mg, respectivamente, las reducciones corregidas respecto a placebo de la GA fueron de 1,92 y 2,44 mmol/l como monoterapia, de 1,48 y 2,12 mmol/l como tratamiento adicional al tratamiento con metformina y de 1,40 y 1,74 mmol/l como tratamiento adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina.

La combinación de ertugliflozina y sitagliptina dio lugar a reducciones significativamente mayores de la GA comparado con sitagliptina o ertugliflozina en monoterapia o placebo. La combinación de ertugliflozina 5 mg o 15 mg y sitagliptina dio lugar a reducciones incrementales de la GA de 0,46 a 0,65 mmol/l comparado con ertugliflozina en monoterapia o de 1,02 a 1,28 mmol/l comparado con sitagliptina en monoterapia. Las reducciones corregidas respecto a placebo con ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina fueron de 2,16 y 2,56 mmol/l.

Eficacia en pacientes con una HbA1c basal \geq 8 %

En el ensayo de monoterapia realizado con un tratamiento de base con dieta y ejercicio en pacientes con una HbA1c basal del 7 %-10,5 %, el subgrupo de pacientes con una HbA1c basal \geq 8 % presentó unas reducciones corregidas respecto a placebo de la HbA1c del 1,11 % y 1,52 % con ertugliflozina 5 mg o 15 mg, respectivamente.

En el ensayo de ertugliflozina en adición al tratamiento con metformina en pacientes con una HbA1c basal del 7,0 %-10,5 %, las reducciones corregidas respecto a placebo de la HbA1c en el subgrupo de pacientes en el ensayo con una HbA1c basal \geq 9 % fueron del 1,31 % y 1,43 % con ertugliflozina 5 mg y 15 mg, respectivamente.

En el ensayo de pacientes no controlados de forma adecuada con metformina con una HbA1c basal de 7,5 %-11,0 %, entre el subgrupo de pacientes con una HbA1c basal \geq 10 %, la combinación de ertugliflozina 5 mg o 15 mg con sitagliptina produjo reducciones de la HbA1c de 2,35 % y 2,66 %, respectivamente, comparado con el 2,10 %, 1,30 % y 1,82 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y sitagliptina sola, respectivamente.

Glucemia postprandial

En el ensayo de monoterapia, ertugliflozina 5 mg y 15 mg produjo reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas de la glucemia postprandial al cabo de 2 horas de 3,83 y 3,74 mmol/l.

Presión sanguínea

En tres estudios de 26 semanas controlados con placebo, ertugliflozina redujo la presión arterial sistólica (PAS). Para ertugliflozina 5 mg y 15 mg, las reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas en la PAS variaron de 2,9 mmHg a 3,7 mmHg y de 1,7 mmHg a 4,5 mmHg, respectivamente.

En un ensayo de 52 semanas controlado con tratamiento activo de referencia frente a glimepirida, las reducciones con respecto al valor basal en la PAS fueron de 2,2 mmHg y 3,8 mmHg para ertugliflozina 5 mg y 15 mg respectivamente, mientras que los pacientes tratados con glimepirida tuvieron un aumento en la PAS con respecto al valor basal de 1,0 mmHg.

Análisis de subgrupos

En pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con ertugliflozina se observaron reducciones clínicamente significativas de la HbA1c en subgrupos definidos según la edad, sexo, raza, grupo étnico, región geográfica, IMC basal, HbA1c basal y duración de la diabetes mellitus de tipo 2.

Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

La farmacocinética de ertugliflozina es similar en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes de tipo 2. Los valores medios de AUC y C_{max} en plasma en estado estacionario fueron de 398 ng·h/ml y 81 ng/ml, respectivamente, con el tratamiento de 5 mg de ertugliflozina una vez al día y de 1.193 ng·h/ml y 268 ng/ml, respectivamente, con el tratamiento de 15 mg de ertugliflozina una vez al día. El estado estacionario se alcanza después de los 4 a 6 días de la administración una vez al día de ertugliflozina. Ertugliflozina no muestra farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en plasma hasta un 10 %- 40 % después de administrar dosis múltiples.

Absorción

Tras la administración por vía oral de dosis únicas de 5 mg y 15 mg de ertugliflozina, la concentración plasmática máxima (mediana de T_{max}) de ertugliflozina se alcanza una hora después de la administración en ayunas. La C_{max} y el AUC en plasma de ertugliflozina aumentan de forma proporcional a la dosis tras administrar dosis únicas de 0,5 mg a 300 mg y dosis múltiples de 1 mg a 100 mg. La biodisponibilidad oral absoluta de ertugliflozina tras la administración de una dosis de 15 mg es de aproximadamente el 100 %.

La administración de ertugliflozina con una comida rica en grasas y en calorías disminuye la C_{max} de ertugliflozina en un 29 % y prolonga el T_{max} en una hora, pero no altera el AUC comparado con la administración en ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de ertugliflozina no se considera clínicamente significativo, de modo que ertugliflozina puede administrarse con o sin alimentos. En los ensayos clínicos de Fase 3 se administró ertugliflozina con independencia de las comidas.

Ertugliflozina es un sustrato de transportadores como la glucoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario de ertugliflozina tras una dosis intravenosa es de 86 l. La unión de ertugliflozina a las proteínas plasmáticas es del 93,6 % y es independiente de las concentraciones plasmáticas de ertugliflozina. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve alterada de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El coeficiente entre la concentración sanguínea y la concentración plasmática de ertugliflozina es de 0,66.

Ertugliflozina no es un sustrato de los transportadores de aniones orgánicos (OAT1, OAT3) ni de los transportadores de

C Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT

Farm. Análisis de la Insulina
COORDINADOR TÉCNICO
APODERADO

cationes orgánicas (OCT1, OCT2) ni de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento plasmático sistémico medio tras una dosis intravenosa de 100 µg fue de 11 l/h. La semivida de eliminación media en pacientes diabéticos de tipo 2 con función renal normal fue de 17 horas, calculada según el análisis de farmacocinética poblacional. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-ertugliflozina a voluntarios sanos, el 41 % y 50 %, de forma aproximada, de la radiactividad relacionada con el medicamento se eliminó en las heces y la orina, respectivamente. Solo el 1,5 % de la dosis administrada se excretó como ertugliflozina inalterada en orina y el 34 % como ertugliflozina inalterada en heces, lo que probablemente se deba a la excreción biliar de metabolitos glucuronidos con posterior hidrólisis al compuesto original.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un ensayo de farmacología clínica de Fase 1 realizado en pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada mediante la TFGe), tras la administración de una dosis única de 15 mg de ertugliflozina, los aumentos medios del AUC de ertugliflozina fueron ≤ 1,7 veces con respecto a los pacientes con función renal normal. Estos aumentos del AUC de ertugliflozina no se consideran clínicamente significativos. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a los valores de C_{máx} de ertugliflozina entre los diferentes grupos de función renal. La excreción urinaria de glucosa durante 24 horas disminuyó al aumentar la gravedad de la insuficiencia renal (ver sección Advertencias y precauciones). La unión de ertugliflozina a las proteínas plasmáticas no se vio afectada en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática moderada (según la clasificación de Child-Pugh) no aumentó la exposición a ertugliflozina. El AUC y la C_{máx} de ertugliflozina disminuyeron de forma aproximada en un 13 % y 21 %, respectivamente, comparado con los pacientes con función hepática normal. Esta disminución de la exposición a ertugliflozina no se considera clínicamente significativa. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh (grave). La unión de ertugliflozina a las proteínas plasmáticas no se vio afectada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Población pediátrica

No se han realizado estudios con ertugliflozina en pacientes pediátricos.

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

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el peso corporal, el sexo y la raza no tienen efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ertugliflozina.

C Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT

MSD FARMACIA S.R.L.
 Dra. Alejandra B. Baunias
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 APODERADO

Interacción entre medicamentos

Evaluación de ertugliflozina in vitro

En estudios *in vitro*, ertugliflozina y los glucurónidos de ertugliflozina no inhibieron ni inactivaron las CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 o 3A4 y tampoco indujeron las CYPs 1A2, 2B6 o 3A4.

Ertugliflozina y los glucurónidos de ertugliflozina no inhibieron la actividad de las UGTs 1A6, 1A9 o 2B7 *in vitro*. Ertugliflozina fue un inhibidor débil de las UGTs 1A1 y 1A4 *in vitro* a concentraciones más altas y que no son clínicamente significativas. Los glucurónidos de ertugliflozina no tuvieron efecto sobre estas isoformas. En general, es poco probable que ertugliflozina afecte a la farmacocinética de medicamentos administrados de forma simultánea que sean eliminados por estas enzimas.

Ertugliflozina o los glucurónidos de ertugliflozina no inhiben de manera significativa los transportadores gp-P, OCT2, OAT1 u OAT3 ni los polipéptidos transportadores OATP1B1 y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*. En general, es poco probable que ertugliflozina afecte a la farmacocinética de medicamentos administrados de forma simultánea que sean sustratos de estos transportadores.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis inicial recomendada de ertugliflozina es de 5 mg una vez al día. En los pacientes que toleren ertugliflozina 5 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15 mg una vez al día cuando se necesite un mayor control glucémico.

Cuando ertugliflozina se utiliza en combinación con insulina o un secretagogo de insulina se puede requerir una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas; Reacciones adversas).

En los pacientes con hipovolemia, se recomienda corregir este cuadro clínico antes de iniciar el tratamiento con ertugliflozina (ver sección Advertencias y precauciones).

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar tan pronto como el paciente lo recuerde. Los pacientes no deben tomar dos dosis de STEGLATRO en el mismo día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con STEGLATRO y de forma periódica a partir de este momento (ver sección Advertencias y precauciones).

No se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento en los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o CrCl inferior a 60 ml/min (ver sección Advertencias y precauciones).

Se debe suspender el tratamiento con STEGLATRO cuando la TFGe sea de forma persistente inferior a 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl sea de forma persistente inferior a 45 ml/min.

No se debe utilizar STEGLATRO en pacientes con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal terminal (ERT) o en pacientes en diálisis, ya que no se espera resulte eficaz en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de ertugliflozina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de ertugliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ajustar la dosis de ertugliflozina en función de la edad. Se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver las secciones Advertencias y precauciones; Reacciones adversas). La experiencia con STEGLATRO en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ertugliflozina en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

STEGLATRO se debe tomar por vía oral, una vez al día por la mañana, con o sin alimentos. En caso de tener dificultades para tragar, el comprimido se puede romper o triturar, ya que es una forma farmacéutica de liberación inmediata.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección FORMULA.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

No se debe utilizar STEGLATRO en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1.

Hipotensión/Hipovolemia

Ertugliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede originar una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, después de iniciar el tratamiento con STEGLATRO se puede producir hipotensión sintomática (ver sección Reacciones adversas), sobre todo en pacientes con función renal alterada (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o CrCl inferior a 60 ml/min), en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), en pacientes tratados con diuréticos o pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con STEGLATRO, se debe evaluar el estado de la volemia y corregirse, si está indicado. Tras el inicio del tratamiento se debe vigilar la aparición de signos y síntomas.

Debido a su mecanismo de acción, ertugliflozina induce una diuresis osmótica y aumenta la creatinina en sangre y disminuye la TFGe. Los aumentos de la creatinina en sangre y las disminuciones de la TFGe fueron mayores en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección Reacciones adversas).

En caso de enfermedades que puedan provocar pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda en

los pacientes tratados con ertugliflozina un control cuidadoso de la volemia (p. ej., exploración física, determinaciones de la presión arterial y pruebas analíticas, incluido el hematocrito) y de los electrolitos. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ertugliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales y mortales, durante los ensayos clínicos y tras la poscomercialización, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés), y en ensayos clínicos con ertugliflozina. En varios casos, el cuadro clínico del proceso fue atípico, con tan solo un aumento moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD es más probable que se produzca con dosis más altas de ertugliflozina.

Se debe considerar el riesgo de CAD en caso de aparición de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, cansancio inusual o somnolencia. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para detectar una cetoacidosis, con independencia del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique una CAD se debe suspender de manera inmediata el tratamiento con ertugliflozina.

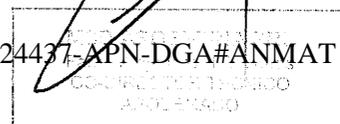
Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con ertugliflozina se puede reanudar cuando los valores de los cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con ertugliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis.

Entre los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de sufrir CAD se incluyen los pacientes con una reserva baja de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes de tipo 2 con niveles bajos de péptido C o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con enfermedades que conlleven una ingesta de alimentos restringida o deshidratación grave, pacientes en los que se reducen las dosis de insulina y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben utilizar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ertugliflozina en pacientes con diabetes de tipo 1, por lo que ertugliflozina no se debe utilizar para el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 1. Los datos limitados de ensayos clínicos indican que se produce CAD con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes de tipo 1 con inhibidores del SGLT2.



Amputaciones de extremidades inferiores

En un estudio clínico en curso de ertugliflozina en adición al tratamiento existente en pacientes con diabetes tipo 2 con antecedentes de enfermedad cardiovascular confirmada, se ha observado un aumento de los casos de amputaciones de extremidades inferiores (principalmente de los dedos de los pies) de aproximadamente 1,2-1,6 veces en pacientes tratados con ertugliflozina. Se ha observado también un aumento de los casos de amputaciones de extremidades inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor del SGLT2. Como no se ha determinado el mecanismo causante, además de los factores de riesgo generales, se desconocen los factores de riesgo de amputación.

Antes de iniciar el tratamiento con ertugliflozina, hay que tener en cuenta dentro de los antecedentes del paciente, aquellos factores que puedan aumentar el riesgo de amputación. Como medidas de precaución, se debe considerar vigilar atentamente a los pacientes con un mayor riesgo de eventos de amputación y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de los cuidados rutinarios preventivos de los pies y mantener una hidratación adecuada. También se puede valorar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con ertugliflozina en pacientes que desarrollen eventos que puedan preceder a la amputación, como úlcera cutánea de extremidades inferiores, infección, osteomielitis o gangrena.

Alteración de la función renal

La eficacia de ertugliflozina depende de la función renal, de modo que la eficacia disminuye en pacientes con insuficiencia renal moderada y es probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección Posología y forma de administración).

No se debe iniciar el tratamiento con STEGLATRO en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o CrCl inferior a 60 ml/min. Se debe suspender el tratamiento con STEGLATRO cuando la TFGe sea de forma persistente inferior a 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl sea de forma persistente inferior a 45 ml/min, debido a una disminución de la eficacia.

Se recomienda vigilar la función renal tal como se indica a continuación:

- Antes de iniciar el tratamiento con ertugliflozina y de forma periódica durante el tratamiento (ver las secciones Posología y forma de administración).
- Con mayor frecuencia en los pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl inferior a 60ml/min.

Hipoglucemia con el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Ertugliflozina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina, que se sabe causan hipoglucemia (ver sección Reacciones adversas). Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utilizan en combinación con ertugliflozina (ver las secciones Posología y forma de administración; Interacciones medicamentosas).

Infecciones micóticas genitales

El tratamiento con ertugliflozina aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. En los ensayos con inhibidores del SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y los varones no circuncidados tuvieron más probabilidades de contraer infecciones micóticas genitales (ver sección Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes y tratarlos de forma adecuada.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede estar asociada con un mayor riesgo de padecer infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones del tracto urinario no fue especialmente diferente en los grupos de ertugliflozina 5 mg y 15 mg (4,0 % y 4,1 %) y el grupo placebo (3,9 %). La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados y no se notificó ningún caso grave. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ertugliflozina cuando tratemos una pielonefritis o una urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir STEGLATRO e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden correr un mayor riesgo de hipovolemia. Los pacientes a partir de 65 años, tratados con ertugliflozina, presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipovolemia que los pacientes más jóvenes. Cabe esperar que disminuya la eficacia de ertugliflozina en los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (ver las secciones Posología y forma de administración; Reacciones adversas).

Insuficiencia cardíaca

La experiencia con pacientes con insuficiencia cardíaca de clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada y no hay experiencia en ensayos clínicos con ertugliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes tratados con STEGLATRO tendrán un resultado positivo de glucosa en orina. Se deben utilizar métodos alternativos para vigilar el control glucémico.

Interferencia con la prueba del 1,5 anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda vigilar el control glucémico con la prueba del 1,5 AG, ya que las determinaciones de 1,5 AG son poco fiables para evaluar el control glucémico en los pacientes tratados con inhibidores del SGLT2. Se deben utilizar métodos alternativos para vigilar el control glucémico.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

C Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Ertugliflozina puede aumentar el efecto diurético de los diuréticos y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección Advertencias y precauciones).

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Ertugliflozina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia al utilizarlos en combinación con ertugliflozina (ver las secciones Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones; Reacciones adversas).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de ertugliflozina

El metabolismo mediado por UGT1A9 y UGT2B7 es el principal mecanismo de aclaramiento de ertugliflozina.

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, utilizando un diseño de dosis única, indican que sitagliptina, metformina, glimepirida o simvastatina no modifican la farmacocinética de ertugliflozina.

La administración de dosis múltiples de rifampicina (un inductor de UGT y CYP) disminuye el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de ertugliflozina en un 39 % y 15 %, respectivamente. Esta disminución en la exposición no se considera clínicamente significativa y, por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis. No cabe esperar un efecto clínicamente significativo con otros inductores (p. ej., carbamazepina, fenitoina o fenobarbital).

El impacto de los inhibidores de UGT sobre la farmacocinética de ertugliflozina no se ha estudiado clínicamente, pero el posible aumento de la exposición a ertugliflozina, debido a la inhibición de la UGT, no se considera clínicamente significativo.

Efectos de ertugliflozina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos indican que ertugliflozina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina, metformina y glimepirida.

La administración de forma conjunta de simvastatina y ertugliflozina produjo un aumento del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina en un 24 % y 19 %, respectivamente, así como un aumento del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido de simvastatina en un 30 % y 16 %, respectivamente. Se desconoce el mecanismo por el cual hay estos pequeños incrementos en la simvastatina y en el ácido de simvastatina, que no se produce a través de la inhibición de OATP por ertugliflozina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de ertugliflozina en mujeres embarazadas. Según los resultados de los estudios

C Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT

ENCUENTRO 10 DE JUNIO
COORDINADOR TÉCNICO
AUTORIZADO

efectuados en animales, ertugliflozina puede afectar al desarrollo y a la maduración renal (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, no se debe utilizar STEGLATRO durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de información relativa de la presencia de ertugliflozina en la leche materna, de los efectos sobre el lactante ni de los efectos sobre la producción de leche. Ertugliflozina está presente en la leche de ratas en periodo de lactancia y causó efectos en las crías de las ratas lactantes. Se observaron efectos relacionados con el fármaco en ratas jóvenes (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Dado que la maduración de los riñones humanos tiene lugar de forma intrauterina y durante los dos primeros años de vida, en caso de producirse exposición por la lactancia, no se puede descartar el riesgo para los recién nacidos/niños. No se debe utilizar STEGLATRO durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de ertugliflozina sobre la fertilidad humana. En los estudios efectuados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicidad general

Se han realizado estudios de toxicidad de dosis repetidas por vía oral en ratones, ratas y perros durante 13, 26 y 39 semanas, respectivamente. Los signos de toxicidad que se consideraron adversos se observaron normalmente con exposiciones iguales o superiores a 77 veces la exposición de la forma libre en humanos (AUC) con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 15 mg/día. La mayor parte de la toxicidad era compatible con la farmacología relacionada con la pérdida de glucosa en orina e incluyó la disminución del peso y la grasa corporales, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de la glucosa en suero y aumento de otros valores en suero que reflejan un aumento del metabolismo proteico, gluconeogénesis y desequilibrios electrolíticos, así como alteraciones urinarias tales como poliuria, glucosuria y calciuria. Los cambios microscópicos relacionados con glucosuria y/o calciuria observados únicamente en roedores incluyeron dilatación de túbulo renales, hipertrofia de la zona glomerular de las glándulas suprarrenales (ratas) y aumento del hueso trabecular (ratas). Excepto emesis, no hubo hallazgos de toxicidad adversos en perros con exposiciones equivalentes a 379 veces la exposición de la forma libre en humanos (AUC) con la DMRH de 15 mg/día.

Carcinogenia

En el estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años se administró ertugliflozina mediante sonda oral en dosis de 5, 15 y 40 mg/kg/día. No se observaron hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozina en dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 41 veces la exposición de la forma libre en humanos con la DMRH de 15 mg/día, según el AUC). En el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años se administró ertugliflozina mediante sonda oral en dosis de 1,5; 5 y 15 mg/kg/día. Los hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozina consistieron en una mayor incidencia de feocromocitoma benigno de la médula suprarrenal en ratas macho tratadas con 15 mg/kg/día. Este hallazgo se atribuyó a malabsorción de hidratos de carbono con consiguiente alteración de la homeostasis del calcio y no se consideró importante en cuanto a riesgo

humano. La dosis máxima sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) correspondiente a neoplasias fue de 5 mg/kg/día (16 veces la exposición de la forma libre en humanos con la DMRH de 15 mg/día, aproximadamente).

Mutagenesis

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

Toxicología para la reproducción

En el estudio para la fertilidad y el desarrollo embrionario en ratas se administró ertugliflozina a ratas machos y hembras en dosis de 5, 25 y 250 mg/kg/día. No se observaron efectos sobre la fertilidad con 250 mg/kg/día (386 veces la exposición de la forma libre en humanos con la DMRH de 15 mg/día según las comparaciones de AUC, aproximadamente). Ertugliflozina no afectó de forma adversa a variables del desarrollo en ratas y conejos a exposiciones maternas equivalentes a 239 y 1.069 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC. Al administrar una dosis tóxica para la madre en ratas (250 mg/kg/día) se observó una menor viabilidad fetal y una mayor incidencia de malformaciones viscerales con una exposición materna equivalente a 510 veces la dosis clínica máxima de 15 mg/día.

En el estudio para el desarrollo pre y posnatal se observó una disminución del crecimiento y el desarrollo posnatales en ratas tratadas con ertugliflozina desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia en una dosis \geq 100 mg/kg/día (unas 239 veces la exposición humana a la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC). La maduración sexual se retrasó en ambos sexos con 250 mg/kg/día (unas 620 veces la DMRH de 15 mg/día, según el AUC).

Cuando se administró ertugliflozina a ratas jóvenes desde el día posnatal 21 hasta el día posnatal 90, un periodo de desarrollo renal correspondiente a la parte final del segundo y al tercer trimestre del embarazo humano, se observó aumento del peso de los riñones, dilatación de la pelvis renal y los túbulos y mineralización tubular renal a una exposición equivalente a 13 veces la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC. Se observaron efectos sobre el hueso (longitud del fémur más corta, aumento del hueso trabecular en el fémur) y los efectos de retraso de la pubertad a una exposición equivalente a 817 veces la DMRH de 15 mg/día, según el AUC. Los efectos sobre el riñón y el hueso no se corrigieron de forma completa después del periodo de recuperación de un mes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de ertugliflozina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de hipoglucemia al utilizar STEGLATRO en combinación con insulina o un secretagogo de insulina y del riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con hipovolemia, como mareo postural (ver las secciones Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones; Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Conjunto de ensayos controlados con placebo para evaluar el uso de STEGLATRO 5 mg y 15 mg

La evaluación principal de la seguridad se llevó a cabo en un conjunto de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas. En un ensayo se utilizó ertugliflozina en monoterapia y en los otros dos como tratamiento adicional (ver sección

C Confidential

IF-2019-109424437-APN DGA#ANMAT
 REPUBLICA ARGENTINA
 MINISTERIO DE SALUD
 COMISIÓN TÉCNICA
 APODERADO

Propiedades farmacodinámicas). Estos datos reflejan la exposición de 1.029 pacientes a ertugliflozina, con una duración media de la exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron ertugliflozina 5 mg (N=519), ertugliflozina 15 mg (N=510) o placebo (N=515) una vez al día.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en todo el programa clínico fueron infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas. De forma rara se produjo una cetoacidosis diabética grave. Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" para conocer las frecuencias y ver Advertencias y precauciones.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se encuentran clasificadas según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Las categorías de frecuencia se definen conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas*,†
Frecuentes	Balanitis por cándida y otras infecciones micóticas genitales masculinas*,†
Frecuencia no conocida	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia*,†
Raras	Cetoacidosis diabética*,†
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipovolemia*,†
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Aumento de la frecuencia de micción†
Poco frecuentes	Disuria, creatinina elevada en sangre/tasa de filtración glomerular disminuida †
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Prurito vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Sed§
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Lípidos en suero alterados¶, hemoglobina elevada**, BUN¶¶

* Ver sección Advertencias y precauciones.

† Ver las subsecciones siguientes para obtener más información.

‡ Incluye: polaquiuria, micción urgente, poliuria, excreción urinaria aumentada y nicturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.

¶ Las variaciones porcentuales medias con respecto al inicio para ertugliflozina 5 mg y 15 mg frente a placebo, respectivamente, fueron C-LDL de 5,8 % y 8,4 % frente a 3,2 %; colesterol total de 2,8 % y 5,7 % frente a 1,1 %; sin embargo, C-HDL de 6,2 % y 7,6 % frente a 1,9 %. Las variaciones porcentuales medias con respecto al inicio para ertugliflozina 5 mg y 15 mg frente a placebo, respectivamente, fueron triglicéridos -3,9 % y -1,7 % frente a 4,5 %.

**La proporción de pacientes que tenían al menos un aumento en la hemoglobina > 2,0 g/dl fue mayor en los grupos de ertugliflozina 5 mg y 15 mg (4,7 % y 4,1 %, respectivamente) comparado con el grupo placebo (0,6 %).

¶ La proporción de pacientes que tenían valores de BUN \geq 50 % de elevación y valor > LSN fue numéricamente mayor en el grupo de ertugliflozina 5 mg y mayor en el grupo de 15 mg (7,9 % y 9,8 %, respectivamente) comparado con el grupo placebo (5,1 %).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipovolemia

Ertugliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede originar una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia. En el conjunto de ensayos controlados con placebo, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con hipovolemia (deshidratación, mareo postural, presíncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) fue baja (< 2 %) y no fue especialmente diferente entre los grupos de ertugliflozina y placebo. En los análisis de subgrupos realizados en el conjunto más amplio de ensayos de Fase 3, los pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², los pacientes \geq 65 años y los pacientes tratados con diuréticos presentaron una mayor incidencia de hipovolemia en los grupos de ertugliflozina que en el grupo control (ver las secciones Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones). En los pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², la incidencia fue del 5,1 %, 2,6 % y 0,5 % en los grupos de ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y el grupo control. En los pacientes con una TFGe de 45 a < 60 ml/min/1,73 m², la incidencia fue del 6,4 %, 3,7 % y 0%, respectivamente.

Hipoglucemia

En el conjunto de ensayos controlados con placebo, la incidencia de hipoglucemia documentada aumentó para ertugliflozina 5 mg y 15 mg (5,0 % y 4,5 %) comparado con placebo (2,9 %). En esta población, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 0,4 % en cada grupo. Cuando ertugliflozina se utilizó como monoterapia, la incidencia de acontecimientos hipoglucémicos en los grupos de ertugliflozina fue de 2,6 % en ambos grupos y de 0,7 % en el grupo placebo. Cuando ertugliflozina se utilizó como tratamiento adicional al tratamiento con metformina, la incidencia de acontecimientos hipoglucémicos fue de 7,2 % en el grupo de ertugliflozina 5 mg, 7,8 % en el grupo de ertugliflozina 15 mg y 4,3 % en el grupo placebo.

Cuando se añade ertugliflozina al tratamiento con metformina y se compara con sulfonilurea, la incidencia de hipoglucemia fue mayor con la sulfonilurea (27 %) que con ertugliflozina (5,6 % y 8,2 % con ertugliflozina 5 mg y 15 mg, respectivamente).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con insulinas, sulfonilurea o meglitinidas como medicación de base, la incidencia de hipoglucemia documentada fue del 36 %, 27 % y 36 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente (ver las secciones Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas).

Cetoacidosis diabética

En todo el programa clínico se identificó cetoacidosis en 3 de los 3.409 (0,1 %) pacientes tratados con ertugliflozina y en el

0,0 % de los pacientes tratados con el fármaco control (ver sección Advertencias y precauciones).

Creatinina elevada en sangre/tasa de filtración glomerular disminuida y acontecimientos renales

Los aumentos iniciales de la creatinina media y las disminuciones de la TFG media en pacientes tratados con ertugliflozina fueron, por lo general, transitorios durante el tratamiento continuado. Los pacientes con insuficiencia renal moderada al inicio presentaron mayores variaciones medias que no volvieron a la situación inicial en la semana 26; estas variaciones se corrigieron tras la interrupción del tratamiento.

En los pacientes tratados con ertugliflozina se pueden producir reacciones adversas renales (p. ej., lesión renal aguda, insuficiencia renal, fallo prerenal agudo), sobre todo en aquellos con insuficiencia renal moderada, en los que la incidencia de reacciones adversas renales fue del 2,5 %, 1,3 % y 0,6 % en los pacientes tratados con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente.

Infecciones micóticas genitales

En el conjunto de tres ensayos clínicos controlados con placebo se produjeron infecciones micóticas genitales femeninas (p. ej., candidiasis genital, infección genital por hongos, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9,1 %, 12 % y 3,0 % de las mujeres tratadas con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. En las mujeres, se interrumpió el tratamiento por infecciones micóticas genitales en el 0,6 % y 0 % de las tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente (ver sección Advertencias y precauciones).

En el mismo conjunto se produjeron infecciones micóticas genitales masculinas (p. ej., balanitis por cándida, balanopostitis, infección genital, infección genital por hongos) en el 3,7 %, 4,2 % y 0,4 % de los varones tratados con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales masculinas fueron más frecuentes en los varones no circuncidados. En los varones, se interrumpió el tratamiento por micosis genitales en el 0,2 % y 0 % de los tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros se notificó fimosis y, en ocasiones, se realizó una circuncisión (ver sección Advertencias y precauciones).

SOBREDOSIFICACIÓN

Ertugliflozina no mostró toxicidad en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas por vía oral de hasta 300 mg y dosis múltiples de hasta 100 mg al día durante 2 semanas. No se identificaron posibles síntomas ni signos agudos de sobredosis.

En caso de una sobredosis, aplicar las medidas de apoyo habituales (p. ej., retirar del tubo digestivo el producto no absorbido, proceder a la monitorización clínica e instaurar tratamiento de apoyo) dependiendo de la situación clínica del paciente. No se ha estudiado la eliminación de ertugliflozina mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

 Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT
 María Alejandra H. Bagnas
 COORDINADORA TÉCNICA
 ANEXO 1

PROYECTO DE PROSPECTO



STEGLATRO 5 y 15 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C. Conservar en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.919

Fabricado por: **Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH**, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg - Alemania.

Acondicionado Primario y Secundario por: **Schering-Plough Labo NV**, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Fecha última revisión ANMAT:

8835-ARG-2018-018384

EMEA/H/C/4315/IG/1157-Oct2019

C Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT

Firma: Cristina B. Wiege
COORDINADOR TÉCNICO
AL OPERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-108065535 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:35:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:35:33 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STEGLATRO®

Ertugliflozina 5 - 15 mg

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4- Posibles efectos adversos.

Contenido del prospecto

1. Qué es STEGLATRO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar STEGLATRO
3. Cómo tomar STEGLATRO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de STEGLATRO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es STEGLATRO y para qué se utiliza

Qué es STEGLATRO

STEGLATRO contiene el principio activo ertugliflozina.

STEGLATRO pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés).

Para qué se utiliza STEGLATRO

- STEGLATRO reduce los niveles de azúcar en sangre en pacientes adultos (a partir de los 18 años) con diabetes de tipo 2.
- STEGLATRO se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos que reducen el azúcar en sangre.
- Es necesario que siga su plan de alimentación y ejercicio mientras esté tomando STEGLATRO.

Cómo actúa STEGLATRO

La ertugliflozina actúa bloqueando la proteína SGLT2 en sus riñones. Esto hace que se elimine el azúcar de la sangre por su orina.

C Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT

COLECCIÓN TÉCNICO
APROBADO



¿Qué es la diabetes de tipo 2?

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad en la que su organismo no produce suficiente insulina o la insulina que produce su organismo no funciona tan bien como debería. También puede ser que su organismo produzca demasiado azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre, lo que puede causar problemas médicos graves, como enfermedad del corazón, enfermedad del riñón, ceguera y mala circulación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar STEGLATRO

No tome STEGLATRO:

- si es alérgico a ertugliflozina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6-Contenido del envase e información adicional).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar y durante el tratamiento con STEGLATRO si usted:

- tiene problemas de riñón.
- tiene o ha tenido infecciones por hongos de la vagina o el pene.
- ha tenido alguna vez una enfermedad grave del corazón o ha sufrido un ictus.
- tiene diabetes de tipo 1. No se debe utilizar STEGLATRO para tratar esta enfermedad.
- toma otros medicamentos para la diabetes; es más probable que tenga un nivel bajo de azúcar en sangre con ciertos medicamentos.
- pudiera tener riesgo de deshidratación (por ejemplo, si toma medicamentos que aumentan la producción de orina [diuréticos] o tiene baja la presión sanguínea o si tiene más de 65 años de edad). Pregunte sobre formas de prevenir la deshidratación.
- experimenta una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio inusual, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca o un olor diferente de la orina o el sudor, contacte con un médico o acuda al hospital más cercano de inmediato. Estos síntomas podrían ser un signo de "cetoacidosis diabética", un problema que usted puede tener con la diabetes debido a un aumento, detectado en los análisis, de los niveles de "cuerpos cetónicos" en orina o sangre. El riesgo de sufrir una cetoacidosis diabética puede aumentar en caso de ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones repentinas de la dosis de insulina o mayor necesidad de insulina por intervención de cirugía mayor o enfermedad grave.
- ha sufrido la amputación de una extremidad inferior.

Es importante que revise sus pies de forma regular y que cumpla con los consejos que le dé su profesional sanitario sobre el cuidado de los pies y sobre una hidratación adecuada. Debe informar a su médico de forma inmediata si observa alguna herida o decoloración, o si experimenta sensibilidad a la palpación o dolor en los pies. Algunos estudios indican que tomar ertugliflozina puede haber contribuido a un aumento de los casos de amputación de extremidades inferiores (principalmente de los dedos de los pies).

Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos



síntomas podrían ser un signo de una infección rara pero grave, incluso potencialmente mortal, denominada fasciitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

Cuando se utiliza este medicamento en combinación con insulina o medicamentos que aumentan la liberación de insulina por el páncreas, se puede producir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Es posible que su médico reduzca la dosis de su insulina o de los otros medicamentos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Glucosa en orina

Debido al modo en que actúa este medicamento, su orina dará positivo en azúcar (glucosa) mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomar este medicamento. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz cuando se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y STEGLATRO

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En especial, informe a su médico:

- si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos).
- si está tomando otros medicamentos que reducen el azúcar en su sangre, como insulina o medicamentos que aumentan la liberación de insulina por el páncreas.

Si le afecta alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro de ello), informe a su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si STEGLATRO es perjudicial para el feto. Si está embarazada, consulte con su médico sobre la mejor forma de controlar su azúcar en sangre durante el embarazo. No use STEGLATRO si está embarazada.

Se desconoce si STEGLATRO pasa a la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su hijo si toma STEGLATRO. No use STEGLATRO si está dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La toma

de este medicamento en combinación con insulina o medicamentos que aumentan la liberación de insulina por el páncreas puede provocar un descenso excesivo de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia), lo que puede causar síntomas tales como temblores, sudores o alteraciones de la visión y puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado mientras toma STEGLATRO.

STEGLATRO contiene lactosa

STEGLATRO contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar STEGLATRO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto hay que tomar

- La dosis inicial de STEGLATRO es un comprimido de 5 mg al día. Su médico decidirá si ha de aumentar la dosis a 15 mg.
- Su médico le recetará la dosis más adecuada en su caso. No modifique la dosis a menos que se lo haya indicado su médico.

Modo de tomar este medicamento

- Trague el comprimido; si tiene dificultades para tragar, el comprimido se puede partir o triturar.
- Tome un comprimido cada mañana. Intente tomarlo a la misma hora; ello le ayudará a acordarse de tomarlo.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- Es necesario que siga su plan de alimentación y ejercicio mientras esté tomando STEGLATRO.

Si toma más STEGLATRO del que debe

Si toma una cantidad excesiva de STEGLATRO, consulte de forma inmediata a un médico o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar STEGLATRO

Si se olvida tomar una dosis, tómese la tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y continúe con su horario habitual.

No tome una dosis doble (dos dosis el mismo día) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con STEGLATRO

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo con su médico. Si deja de tomar el medicamento, pueden aumentar

sus niveles de azúcar en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte con un médico o acuda al hospital más cercano de inmediato si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Cetoacidosis diabética (raro, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

A continuación se indican los signos de cetoacidosis diabética (ver también la sección "Advertencias y precauciones"):

- aumento de los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre
- pérdida rápida de peso
- náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia o cansancio inusual
- olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca o un olor diferente de la orina o el sudor

Esto se puede producir con independencia de los niveles de glucosa en sangre. Su médico puede decidir suspender de forma temporal o definitiva su tratamiento con STEGLATRO.

Fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano (ver la sección "Advertencias y precauciones" para consultar sus síntomas).

Si nota alguno de los efectos adversos mencionados con anterioridad, contacte con un médico o acuda al hospital más cercano de inmediato.

Contacte con su médico lo antes posible si nota los siguientes efectos adversos:

Deshidratación (pérdida excesiva de agua del organismo; frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Los síntomas de deshidratación incluyen:

- boca seca
- sensación de mareo, desvanecimiento o debilidad, especialmente al ponerse de pie
- desmayo

Es más probable que se deshidrate si usted:

- tiene problemas de riñón
- toma medicamentos que aumentan su producción de orina (diuréticos) o tiene baja la presión sanguínea
- tiene más de 65 años

Nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia; frecuente)

Su médico le indicará cómo tratar el nivel bajo de azúcar en sangre y lo que hacer si presenta alguno de los síntomas o signos que se indican a continuación. Es posible que su médico reduzca la dosis de su insulina o de los otros medicamentos para la diabetes.

Los signos y síntomas del nivel bajo de azúcar en sangre pueden consistir en:

- dolor de cabeza
- somnolencia
- irritabilidad
- hambre
- mareos
- confusión
- sudores
- sensación de inquietud
- debilidad
- latido rápido del corazón

Si nota alguno de los efectos adversos mencionados con anterioridad, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Otros efectos adversos al tomar STEGLATRO:

Muy frecuentes

- infección vaginal por hongos (candidiasis)

Frecuentes

- infecciones del pene por hongos
- alteraciones al orinar, que incluyen la necesidad urgente de orinar con más frecuencia, en mayores cantidades o por la noche
- sed
- picazón vaginal
- los análisis de sangre pueden mostrar cambios en la cantidad de urea en su sangre
- los análisis de sangre pueden mostrar cambios en la cantidad de colesterol total y colesterol malo (llamado LDL, un tipo de grasa presente en su sangre)
- los análisis de sangre pueden mostrar cambios en la cantidad de glóbulos rojos en su sangre (llamada hemoglobina)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- los análisis de sangre pueden mostrar cambios relacionados con la función de sus riñones (como la "creatinina")
- dolor al orinar

5. Conservación de STEGLATRO

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C. Conservar en el envase original. No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de STEGLATRO

El principio activo es ertugliflozina.

Cada comprimido recubierto de STEGLATRO 5 mg contiene: Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 6,477 mg) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 59,682 mg; Lactosa monohidrato 29,841 mg; Almidón glicolato sódico (Tipo A) 3,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Opadry II Rosa 33G150000 4,000 mg.

Composición del Opadry II Rosa 33G150000: HPMC 2910/Hipromelosa 6 cP; Lactosa monohidrato; Macrogol/PEG 3350; Triacetina; Dioxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de STEGLATRO 15 mg contiene: Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 19,431 mg) 15 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 179,046 mg; Lactosa monohidrato 89,523 mg; Almidón glicolato sódico (Tipo A) 9,000 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Opadry II Rojo 33G15398 12,000 mg.

Composición del Opadry II Rojo 33G15398: HPMC 2910/Hipromelosa 6 cP; Lactosa monohidrato; Macrogol/PEG 3350; Triacetina; Dioxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

PRESENTACIONES

STEGLATRO 5 y 15 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.919

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg

PROYECTO DE PROSPECTO



Alemania.

Acondicionado Primario y Secundario por: Schering-Plough Labo NV, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

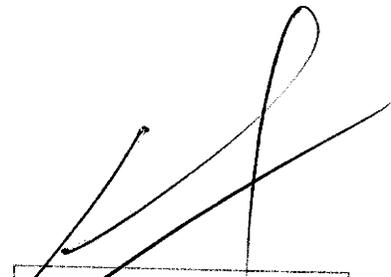
Fecha última revisión ANMAT:

8835-ARG-2018-018384

EMA/H/C/4315/IG/1157-Oct2019

C Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT


MSD ARGENTINA S.R.L.
SECRETARÍA DE SALUD
ACONDICIONADO

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

STEGLATRO ®

Ertugliflozina 5 - 15 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de STEGLATRO 5 mg contiene: Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 6,477 mg) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 59,682 mg; Lactosa monohidrato 29,841 mg; Almidón glicolato sódico (Tipo A) 3,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Opadry II Rosa 33G150000 4,000 mg.

Composición del Opadry II Rosa 33G150000: HPMC 2910/Hipromelosa 6 cP; Lactosa monohidrato; Macrogol/PEG 3350; Triacetina; Dioxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de STEGLATRO 15 mg contiene: Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 19,431 mg) 15 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 179,046 mg; Lactosa monohidrato 89,523 mg; Almidón glicolato sódico (Tipo A) 9,000 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Opadry II Rojo 33G15398 12,000 mg.

Composición del Opadry II Rojo 33G15398: HPMC 2910/Hipromelosa 6 cP; Lactosa monohidrato; Macrogol/PEG 3350; Triacetina; Dioxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos usados en diabetes, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), código ATC: A10BK04.

INDICACIONES

STEGLATRO está indicado en adultos a partir de los 18 años con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

- como monoterapia en pacientes en los que el uso de metformina no se considera adecuado debido a intolerancia o contraindicaciones.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

(Para consultar los resultados de los ensayos con respecto a las combinaciones y los efectos sobre el control glucémico, ver las secciones Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas; Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa desde el filtrado glomerular a la circulación. Ertugliflozina es un inhibidor potente, selectivo y reversible del SGLT2. Al inhibir el SGLT2, ertugliflozina reduce la reabsorción renal de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal para la glucosa, aumentando de este modo la excreción

 Confidential

IF-2019-109424437-APN-DGA#ANMAT

Elaborado por el Comité de Asesoramiento Técnico
Aprobado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-108065535 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:36:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:35:44 -03:00