



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-1722-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Febrero de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000313-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000313-18-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA S.R.L. en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 23/01/2019 13:50:24 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. EX201866317789.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SEGLUROMET y nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO - ERTUGLIFLOZINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L. , representante del laboratorio MERCK SHARP & DOHME CORP.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 05/02/2019 17:01:42, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 05/02/2019 17:01:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 23/01/2019 13:50:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 23/01/2019 13:50:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 05/02/2019 17:01:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 05/02/2019 17:01:42 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME CORP. representada por MSD ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000313-18-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.02.15 14:02:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.15 14:02:53 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SEGLUROMET

Ertugliflozina - Metformina

2,5/1000 mg - 7,5/1000 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 Posibles efectos adversos.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es SEGLUROMET y para qué se utiliza

Qué es SEGLUROMET

SEGLUROMET contiene dos principios activos, ertugliflozina y metformina.

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

Para qué se utiliza SEGLUROMET

- SEGLUROMET reduce los niveles de azúcar en sangre en pacientes adultos (a partir de los 18 años) con diabetes de tipo 2.
- SEGLUROMET se puede utilizar en lugar de tomar comprimidos separados ertugliflozina y metformina.
- SEGLUROMET 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 SEGLUROMET.

Cómo actúa SEGLUROMET



- La ertugliflozina actúa bloqueando la proteína SGLT2 en sus riñones. Esto hace que se elimine el azúcar de la sangre por su orina.
- La metformina actúa inhibiendo la producción de azúcar (glucosa) en el hígado.

¿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 SEGLUROMET

No tome SEGLUROMET:

- si es alérgico a la ertugliflozina o a la metformina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección Datos farmacéuticos).
- si el funcionamiento de sus riñones está gravemente alterado o necesita diálisis.
- si tiene una diabetes no controlada, acompañada por ejemplo, de hiperglucemia grave (glucosa elevada en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver "Riesgo de acidosis láctica" más adelante) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que se acumulan sustancias denominadas "cuerpos cetónicos" en la sangre y que puede acabar en un precoma diabético. Los síntomas consisten en dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o aliento con un olor afrutado inusual.
- si tiene una infección grave o está deshidratado.
- si ha sufrido un infarto de miocardio recientemente o tiene problemas circulatorios graves, como "shock" o dificultad para respirar.
- si tiene problemas de hígado.
- si bebe alcohol en exceso (ya sea de forma regular o de vez en cuando).

No tome SEGLUROMET si le afecta alguna de las situaciones anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar SEGLUROMET.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar y durante el tratamiento con SEGLUROMET 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 SEGLUROMET 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.

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.

Riesgo de acidosis láctica

SEGLUROMET puede causar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, denominado acidosis láctica, especialmente si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de sufrir acidosis láctica también aumenta en caso de diabetes no controlada, infecciones graves, ayuno prolongado o consumo de alcohol, deshidratación (ver información adicional más adelante), problemas en el hígado y cualquier enfermedad en la que una a parte del organismo le llegue poca cantidad de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si le afecta alguna de las situaciones anteriores, consulte a su médico para obtener más indicaciones.

Deje de tomar SEGLUROMET durante un corto periodo de tiempo si tiene una afección que pueda estar asociada con deshidratación (pérdida importante de líquidos corporales) como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte a su médico para obtener indicaciones adicionales.

Deje de tomar SEGLUROMET y contacte con un médico o acuda al hospital más cercano de inmediato si experimenta alguno de los síntomas de acidosis láctica, ya que este trastorno puede acabar en coma.

Los síntomas de acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de no estar bien con cansancio intenso
- dificultad para respirar
- disminución de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.



Si necesita someterse a una intervención de cirugía mayor, debe dejar de tomar SEGLUROMET durante la misma y durante un cierto tiempo después. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir y reanudar su tratamiento con SEGLUROMET.

Durante el tratamiento con SEGLUROMET, su médico comprobará el funcionamiento de sus riñones al menos una vez al año o con más frecuencia si es usted una persona de edad avanzada o si el funcionamiento de sus riñones está empeorando.

Cuidado de los pies

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que revise sus pies de forma regular y que cumpla con los consejos sobre el cuidado de los pies que le dé su profesional sanitario.

Glucosa en orina

Debido al modo en que actúa SEGLUROMET, 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 SEGLUROMET

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

Puede que necesite hacerse análisis más frecuentes de los niveles de glucosa en sangre y del funcionamiento de sus riñones o que su médico tenga que ajustar la dosis de SEGLUROMET. 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 está tomando medicamentos para tratar el dolor y la inflamación (AINES e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib).
- si está tomando ciertos medicamentos para tratar la hipertensión arterial (inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II).

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

Si necesita recibir una inyección en el torrente sanguíneo de un medio de contraste que contenga yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o escáner, debe dejar de tomar SEGLUROMET antes o en el momento de la inyección. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir y reanudar su tratamiento con SEGLUROMET.

SEGLUROMET con alcohol

Evite el consumo excesivo de alcohol mientras esté tomando SEGLUROMET, ya que ello podría aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones").

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 SEGLUROMET 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 debe usar SEGLUROMET si está embarazada.

Se desconoce si SEGLUROMET pasa a la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su hijo si toma este medicamento. No debe usar SEGLUROMET 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 a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado mientras toma SEGLUROMET.

3. Cómo tomar SEGLUROMET

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 recomendada de SEGLUROMET es de un comprimido dos veces al día.
- La dosis de SEGLUROMET que debe tomar dependerá de su situación y de las cantidades de ertuglifozina y metformina necesarias para controlar sus niveles de azúcar en sangre.
- 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 dos veces al día. Intente tomarlo a la misma hora todos los días; ello le ayudará a acordarse de tomarlo.
- Lo mejor es tomar el comprimido con una comida. Esto reducirá la probabilidad de que tenga molestias de estómago.



- Es necesario que siga su plan de alimentación y ejercicio mientras esté tomando SEGLUROMET.

Si toma más SEGLUROMET del que debe

Si toma una cantidad excesiva de SEGLUROMET, 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 SEGLUROMET

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 al mismo tiempo) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con SEGLUROMET

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:

Acidosis láctica (muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

SEGLUROMET puede causar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, denominado acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones"). Si esto sucede, deje de tomar SEGLUROMET y contacte con un médico o acuda al hospital más cercano de inmediato, ya que la acidosis láctica puede acabar en coma.

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

A continuación se indican los signos de cetoacidosis diabética (ver también "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 SEGLUROMET.

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 incluyen:

Muy frecuentes

- infección vaginal por hongos (candidiasis)
- náuseas
- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- pérdida del apetito

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
- picor vaginal
- alteración del gusto
- 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

Muy raros

- disminución de los niveles de vitamina B₁₂. Esto puede causar anemia (niveles bajos de glóbulos rojos).
- alteraciones de las pruebas del funcionamiento del hígado
- hepatitis (un problema del hígado)
- urticaria
- enrojecimiento de la piel
- picazón

5. Conservación de SEGLUROMET

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 SEGLUROMET

Los principios activos son ertugliflozina y sitagliptina.

Cada comprimido recubierto de SEGLUROMET 2,5/1000 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 3,238 mg) 2,5 mg, Metformina hidrocloreuro 1000 mg.** Excipientes: Povidona K29-32 75,27 mg; Celulosa microcristalina 214,6 mg; Crospovidona 26,80; Lauril sulfato de sodio 6,700 mg; Estearato de magnesio 13,40 mg. Recubrimiento: Opadry Rosa 20A140014 33,23 mg; Cera de carnauba 0,03621 mg.

Composición del Opadry Rosa 20A140014: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de SEGLUROMET 7,5/1000 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 9,713 mg) 7,5 mg; Metformina hidrocloreuro 1000 mg.** Excipientes: Povidona K29-32 75,27 mg; Celulosa microcristalina 208,1 mg; Crospovidona 26,80 mg; Lauril sulfato de sodio 6,700 mg; Estearato de magnesio 13,4 mg. Recubrimiento: Opadry Rojo 20A150005 33,23 mg; Cera de Carnauba 0,03621 mg.

Composición del Opadry Rojo 20A150005: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

PRESENTACIONES

SEGLUROMET 2,5/1000 Y 7,5/1000 mg se presentan en envases conteniendo 56 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°: XX.XXX



PROYECTO DE PROSPECTO



Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.**, State Road 183, PRIDCO Industrial Park, Las Piedras, Puerto Rico 00771 – Estados Unidos.

Acondicionado Primario y Secundario por : **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos.

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 Wiede, Farmacéutica.

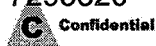
Fecha última revisión ANMAT:

8835B-ARG-2018-018383

EMEA/H/C/4314/T/002– Jul2018



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820



MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

SEGLUOMET

Ertugliflozina - Metformina

2,5/1000 mg - 7,5/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de SEGLUOMET 2,5/1000 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-pirolglutámico de ertugliflozina 3,238 mg) 2,5 mg, Metformina hidrocloreuro 1000 mg.** Excipientes: Povidona K29-32 75,27 mg; Celulosa microcristalina 214,6 mg; Crospovidona 26,80; Lauril sulfato de sodio 6,700 mg; Estearato de magnesio 13,40 mg. Recubrimiento: Opadry Rosa 20A140014 33,23 mg; Cera de carnauba 0,03621 mg.

Composición del Opadry Rosa 20A140014: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de SEGLUOMET 7,5/1000 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-pirolglutámico de ertugliflozina 9,713 mg) 7,5 mg; Metformina hidrocloreuro 1000 mg.** Excipientes: Povidona K29-32 75,27 mg; Celulosa microcristalina 208,1 mg; Crospovidona 26,80 mg; Lauril sulfato de sodio 6,700 mg; Estearato de magnesio 13,4 mg. Recubrimiento: Opadry Rojo 20A150005 33,23 mg; Cera de Carnauba 0,03621 mg.

Composición del Opadry Rojo 20A150005: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD23.

INDICACIONES

SEGLUOMET 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:

- en pacientes que no estén controlados de forma adecuada con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
- en pacientes tratados con la dosis máxima tolerada de metformina en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes
- en pacientes ya tratados con la combinación de ertugliflozina y metformina en comprimidos separados.

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



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

SEGLUROMET combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2: ertugliflozina, un inhibidor del SGLT2, y metformina hidroclicloruro, un miembro del grupo de las biguanidas.

Ertugliflozina

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.

Metformina

Metformina es un antidiabético que mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes de tipo 2, de modo que reduce la glucosa plasmática basal y postprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de los otros grupos de antidiabéticos orales. Metformina reduce la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al incrementar la captación periférica de glucosa y su utilización. A diferencia de las sulfonilureas, metformina no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 ni en individuos normales, excepto en circunstancias especiales (ver Interacciones medicamentosas), y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece inalterada, mientras que las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática a lo largo del día de hecho pueden disminuir.

Efectos farmacodinámicos

Ertugliflozina

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

Ertugliflozina en combinación con metformina

La eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina se han estudiado en 4 ensayos clínicos de Fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y con tratamiento activo de referencia en los que participaron 3.643 pacientes con diabetes de tipo 2. En los cuatro ensayos, la distribución racial osciló de 66,2 % a 80,3 % de raza blanca, de 10,6 % a 20,3 % de asiáticos, de 1,9 % a 10,3 % de raza negra y de 4,5 % a 7,4 % de otras razas. Los pacientes hispanos o latinos constituyeron de 15,6 % a 34,5 % de la población. La edad



media de los pacientes en estos cuatro ensayos osciló de 55,1 a 59,1 años (intervalo de 21 a 86 años); de 15,6 % a 29,9 % de los pacientes tenían ≥ 65 años y de 0,6 % a 3,8 % tenían ≥ 75 años.

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 1).

Tabla 1: Resultados en la semana 26 de un ensayo controlado con placebo de ertugliflozina en combinación con metformina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=207	N=205	N=209
Valor basal (media)	8,1	8,1	8,2
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Diferencia con respecto al 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
Diferencia con respecto al valor basal (media MC [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Diferencia con respecto al 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 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 2).

Tabla 2: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo factorial con ertugliflozina y sitagliptina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina comparado con los componentes individuales*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Sitagliptina	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 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)
Ertugliflozina 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozina 15 mg (media MC [†] , IC del 95%)					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
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 3).

Tabla 3: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 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.

‡ $p \leq 0,001$ comparado con placebo.

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 estudio 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 tratar la hipoglucemia. La dosis media diaria de glimepirida fue de 3,0 mg (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados en la semana 52 procedentes de un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia que comparó ertugliflozina frente a glimepirida como tratamiento adicional en pacientes no controlados de forma adecuada con metformina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 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 MC†)	-0,6	-0,6	-0,7

Diferencia con respecto a glimepirida (media MC [†] ; 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 MC [†])	-3,0	-3,4	0,9
Diferencia con respecto a glimepirida (media MC [†] ; 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 una 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.

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, además del tratamiento de base con metformina, dio lugar a reducciones significativamente mayores de la GA comparado con sitagliptina o ertugliflozina en monoterapia. La combinación de ertugliflozina 5 mg o 15 mg y sitagliptina dio lugar a reducciones incrementales de la GA de 0,46 y 0,65 mmol/l comparado con ertugliflozina en monoterapia o de 1,02 y 1,28 mmol/l comparado con sitagliptina en monoterapia, respectivamente.

Eficacia en pacientes con una HbA1c basal ≥ 9 %

En el ensayo de ertugliflozina en combinación 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 ≥ 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 ≥ 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.

Presión sanguínea

Como tratamiento adicional al tratamiento con metformina, ertugliflozina 5 mg y 15 mg produjo reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica (PAS) de 3,7 mmHg y

4,5 mmHg, respectivamente. Como tratamiento adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina, ertugliflozina 5 mg y 15 mg produjo reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas en la PAS de 2,9 mmHg y 3,9 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 en combinación con metformina 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

SEGLUROMET

SEGLUROMET ha demostrado ser bioequivalente a la administración conjunta de las dosis correspondientes en comprimidos de ertugliflozina y de metformina.

Ertugliflozina

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 $C_{máx}$ 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 $T_{máx}$) de ertugliflozina se alcanza una hora después de la administración en ayunas. La $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de ertugliflozina en un 29 % y prolonga el $T_{máx}$ 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.

Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ertugliflozina y metformina, administrados como comprimidos de SEGLUROMET, son similares a los descritos en relación con los comprimidos individuales. Los alimentos no tuvieron efectos significativos sobre el AUC_{inf} de ertugliflozina ni de metformina, pero redujeron la C_{max} media de ertugliflozina en aproximadamente un 41 % y la de metformina en aproximadamente un 29 % comparado con la administración en ayunas.

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 cationes orgánicos (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 glucurónidos 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 glucurónidos 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 $\leq 1,7$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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.

Metformina

Absorción



La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina hidrocloreuro 500 mg administrado en ayunas es del 50-60 %, aproximadamente. Los estudios con administración de dosis únicas por vía oral de comprimidos de 500 mg a 1.500 mg y de 850 mg a 2.550 mg de metformina hidrocloreuro, indican que no existe proporcionalidad a la dosis al aumentar la dosis, lo que se debe a una disminución de la absorción y no a una alteración de la eliminación. A las dosis clínicas y con las pautas posológicas habituales de metformina hidrocloreuro en comprimidos, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de metformina se alcanzan en 24-48 horas y generalmente son < 1 µg/ml. Durante los ensayos clínicos controlados de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina no superaron los 5 µg/ml, ni siquiera con dosis máximas.

Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de metformina, como lo muestra una concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) media de aproximadamente un 40 % menor, un área bajo la curva de la concentración plasmática frente a tiempo (AUC) un 25 % menor y una prolongación del tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) en 35 minutos tras la administración de un único comprimido de 850 mg de metformina con alimentos, comparado con un comprimido de la misma concentración administrado en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones.

Distribución

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina tras administrar dosis orales únicas de metformina hidrocloreuro en comprimidos de 850 mg fue, en promedio, de 654 ± 358 l. Metformina se une de forma insignificante a las proteínas plasmáticas. La metformina se reparte en los eritrocitos.

Biotransformación

Metformina se excreta inalterada en orina. No se han identificado metabolitos en seres humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal es unas 3,5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina. Tras su administración oral, en torno al 90 % del medicamento absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los pacientes con una función renal disminuida se prolonga la semivida plasmática y sanguínea de metformina y el aclaramiento renal disminuye de forma proporcional a la reducción de la TFGe (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática

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



Datos limitados procedentes de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en voluntarios sanos de edad avanzada, indican que disminuye el aclaramiento plasmático total de metformina, se prolonga la semivida y aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ comparado con voluntarios sanos jóvenes. A partir de estos datos, parece que la variación de la farmacocinética de metformina con el envejecimiento se justifica principalmente por una alteración de la función renal.

Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron de forma significativa entre individuos normales y pacientes con diabetes de tipo 2 cuando se analizaron en función del sexo. De manera análoga, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto antidiabético de metformina fue similar en hombres y mujeres.

No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformina en función de la raza. En los estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto antidiabético fue similar en pacientes de raza blanca (n=249), raza negra (n=51) e hispanos (n=24).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. La dosis se debe individualizar en función de la pauta posológica que esté recibiendo el paciente, su eficacia y su tolerabilidad al utilizar la dosis diaria recomendada de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina, sin superar la dosis máxima recomendada diaria de metformina.

En los pacientes con hipovolemia, se recomienda corregir este cuadro clínico antes de iniciar el tratamiento con SEGLUROMET (ver 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 SEGLUROMET al mismo tiempo.

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] \geq 90 ml/min)

Pacientes no controlados de forma adecuada con metformina en monoterapia o metformina en combinación con otros antidiabéticos, incluida insulina

La dosis inicial recomendada de SEGLUROMET debe proporcionar 2,5 mg de ertugliflozina dos veces al día (dosis diaria de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se esté tomando. En los pacientes que toleren una dosis diaria total de 5 mg de ertugliflozina, la dosis se puede aumentar hasta una dosis diaria total de 15 mg de ertugliflozina cuando se necesite un mayor control glucémico.

Pacientes que ya estaban tomando ertugliflozina y metformina en comprimidos separados

Los pacientes que cambian de comprimidos separados de ertugliflozina (dosis diaria total de 5 mg o 15 mg) y de metformina a SEGLUROMET, deben recibir la misma dosis diaria de ertugliflozina y metformina que ya estaban tomando o la dosis más próxima terapéuticamente adecuada de metformina.



Cuando se utiliza SEGLUROMET 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 Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas; Reacciones adversas).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, posteriormente, una vez al año como mínimo. En los pacientes con riesgo elevado de progresión de la insuficiencia renal y en los pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses.

No se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento en los pacientes con una TFG inferior a 60 ml/min (ver Advertencias y precauciones).

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferentemente en 2-3 dosis diarias. Antes de iniciar el tratamiento con metformina en pacientes con una TFG < 60 ml/min se deben valorar los factores que podrían aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones).

En caso de no disponer de una concentración adecuada de SEGLUROMET, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fijas.

TFG ml/min	Metformina	Ertugliflozina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es de 15 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se recomienda iniciar el tratamiento en los pacientes con una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min (ver Advertencias y precauciones).
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No recomendado.
< 30	Metformina está contraindicada.	No recomendado.

Insuficiencia hepática

SEGLUROMET está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)



Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una función renal disminuida. Dado que se pueden producir anomalías de la función renal después de iniciar el tratamiento con ertugliflozina y se sabe que la metformina se excreta de forma principal por los riñones, SEGLUROMET se debe utilizar con precaución en los pacientes de edad avanzada. Es necesaria una evaluación regular de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a metformina, en especial en los pacientes de edad avanzada (ver Advertencias y precauciones). Se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver Advertencias y precauciones; Reacciones adversas).

La experiencia con SEGLUROMET es limitada en pacientes ≥ 75 años de edad.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Se debe tomar SEGLUROMET por vía oral dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a metformina. 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 a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes;
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética [CAD]);
- pre coma diabético;
- fallo renal grave (TFG inferior a 30 ml/min), enfermedad renal terminal (ERT) o pacientes en diálisis (ver Advertencias y precauciones);
- trastornos agudos que puedan alterar la función renal, como:
 - deshidratación.
 - infección grave.
 - shock;
- enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria.
 - infarto de miocardio reciente.
 - shock;
- insuficiencia hepática
- intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

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



Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (vómitos intensos, diarrea, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), se debe interrumpir el tratamiento con metformina de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo de acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes no controlada de forma adecuada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier enfermedad asociada a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver Contraindicaciones; Interacciones medicamentosas).

Se debe informar a los pacientes y/o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de síntomas sospechosos, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados ($> 5 \text{ mmol/l}$) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, dando lugar a una acumulación de metformina y a un aumento del riesgo de acidosis láctica. Se debe interrumpir el tratamiento con SEGLUROMET antes o en el momento de la prueba de imagen y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver Posología y forma de administración; Interacciones medicamentosas).

Función renal

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

No se debe iniciar el tratamiento con SEGLUROMET en los pacientes con una TFG inferior a 60 ml/min. Se debe interrumpir el tratamiento con SEGLUROMET cuando la TFG sea de forma persistente inferior a 45 ml/min, debido a la disminución en la eficacia.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y con regularidad a partir de entonces (ver Posología y forma de administración). Se recomienda una vigilancia más frecuente de la función renal en los pacientes con una TFG inferior a 60 ml/min.

Metformina está contraindicada en pacientes con una TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de enfermedades que alteren la función renal (ver Contraindicaciones).

Cirugía

Se debe interrumpir el tratamiento con SEGLUROMET en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Hipotensión/Hipovolemia

Ertugliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede originar una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, después de iniciar el tratamiento con SEGLUROMET se puede producir hipotensión sintomática (ver 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 (\geq 65 años), en pacientes tratados con diuréticos o pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con SEGLUROMET 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 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 SEGLUROMET 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 post comercialización 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 SEGLUROMET.

Se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes hospitalizados por intervenciones de cirugía mayor o enfermedades graves agudas. En ambos casos, el tratamiento con SEGLUROMET se puede reanudar una vez estabilizada la enfermedad del paciente.

Antes de iniciar el tratamiento con SEGLUROMET, 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 SEGLUROMET en pacientes con diabetes de tipo 1, por lo que SEGLUROMET 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

Se ha observado 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. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que en todos los pacientes diabéticos, es importante informar a los pacientes sobre los cuidados rutinarios preventivos de los pies.

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 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 SEGLUROMET (ver las Posología y forma de administración; Interacciones medicamentosas).

Infecciones micóticas genitales

El tratamiento con ertuglifozina 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 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 ertuglifozina 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 ertuglifozina cuando tratemos una pielonefritis o una urosepsis.

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 ertuglifozina, presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipovolemia que los pacientes más jóvenes. El riesgo de acidosis láctica asociado a metformina aumenta con la edad del paciente debido a que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Cabe esperar que disminuya la eficacia de SEGLUROMET en los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración; Reacciones adversas). Se debe evaluar la función renal con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada.

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 ertuglifozina en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido al mecanismo de acción de ertuglifozina, los pacientes tratados con SEGLUROMET 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 medicamentos que contienen un inhibidor del SGLT2. Se deben utilizar métodos alternativos para vigilar el control glucémico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con SEGLUROMET; sin embargo, se han llevado a cabo estos estudios con ertugliflozina y metformina, los principios activos individuales de SEGLUROMET.

Ertugliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Ertugliflozina puede aumentar el efecto diurético de los diuréticos y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver 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 SEGLUROMET (ver 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_{\max} 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, fenitoína 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_{\max} de simvastatina en un 24 % y 19 %, respectivamente, así como un aumento del AUC y la C_{\max} 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 erugliflozina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

Metformina

No se recomienda su uso concomitante

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, en especial en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

Se debe suspender el tratamiento con SEGLUROMET antes o en el momento de la prueba de imagen y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones).

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera cuidadosa la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.

La administración de forma conjunta con

- Inhibidores de OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina.
- Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento en la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran de forma conjunta con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una vigilancia más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el otro medicamento y al suspenderlo.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de SEGLUROMET en mujeres embarazadas.

Datos limitados indican que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Hay datos limitados relativos al uso de ertugliflozina en mujeres embarazadas. Según los resultados de los estudios efectuados en animales, ertugliflozina puede afectar al desarrollo y a la maduración renal (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, no se debe utilizar SEGLUROMET 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. Metformina está presente en la leche materna. Ertugliflozina y metformina están presentes en la leche de ratas en periodo de lactancia. Ertugliflozina causó efectos en las crías de las ratas lactantes.

Se observaron efectos relacionados con el fármaco en ratas jóvenes tratadas con ertugliflozina (ver 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 SEGLUROMET durante la lactancia.

Fertilidad

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios no clínicos 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 generalErtugliflozina

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 túbulos 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.

CarcinogénesisErtugliflozina

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).

Metformina

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (administrada durante 104 semanas) y ratones (administrada durante 91 semanas) con dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1.500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son, aproximadamente, unas cuatro veces superiores a la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2.000 mg según comparaciones de la superficie corporal. No hubo indicios de carcinogenicidad con metformina en ratones macho y hembra. De manera análoga, no se observó potencial cancerígeno con metformina en ratas macho. Sin embargo, se observó una mayor incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

MutagénesisErtugliflozina

Ertugliflozina no fue mutagénica 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*.

Metformina

En las siguientes pruebas *in vitro* no hubo indicios de potencial mutágeno de metformina: Prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutaciones génicas (células de linfoma de ratón) o prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

Toxicología para la reproducción

Ertugliflozina

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 período de desarrollo renal correspondiente a la parte final del segundo y al tercer trimestres 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 período de recuperación de un mes.

Metformina

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada por metformina cuando se administró en dosis de hasta 600 mg/kg/día, que es aproximadamente el triple de la dosis diaria máxima recomendada en humanos según comparaciones de la superficie corporal. Metformina no afectó adversamente a variables del desarrollo cuando se administró a ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición equivalente a unas 2 y 6 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos de 2.000 mg según comparaciones de la

superficie corporal en ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró un parcial paso de metformina de la barrera placentaria.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de SEGLUROMET sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de hipoglucemia al utilizar SEGLUROMET 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

Ertugliflozina y metformina

La seguridad de la administración concomitante de ertugliflozina y metformina se ha evaluado en 1.083 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tratados durante 26 semanas en un conjunto de dos ensayos controlados con placebo: ertugliflozina como tratamiento adicional al tratamiento con metformina y ertugliflozina como tratamiento adicional al tratamiento con sitagliptina y metformina (ver Propiedades farmacodinámicas). La incidencia y el tipo de reacciones adversas observadas en estos dos ensayos fueron similares a las reacciones adversas observadas con ertugliflozina. En el conjunto de estos dos ensayos controlados con placebo, en los que se incluyó metformina, no se identificaron reacciones adversas adicionales con respecto a los tres ensayos controlados con placebo con ertugliflozina (ver más adelante).

Ertugliflozina

Conjunto de ensayos controlados con placebo

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 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; "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 5: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa
Frecuencia	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas* ^{1,1}
Frecuentes	Balanitis por candida y otras infecciones micóticas genitales masculinas* ^{1,1}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia* ^{1,1}
Raras	Cetoacidosis diabética* ^{1,1}
Muy raras	Acidosis láctica* ² , Déficit de vitamina B ₁₂ * ²
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Alteración del gusto ²
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipovolemia* ^{1,1}
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Síntomas gastrointestinales ^{§,2}
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Prueba de función hepática anormal ² , hepatitis ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Eritema ² , prurito ² , urticaria ²
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Aumento de la frecuencia de micción ^{¶,1}
Poco frecuentes	Disuria ¹ , Creatinina elevada en sangre/Tasa de filtración glomerular disminuida ^{1,1}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Prurito vulvovaginal ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Sed ^{¶,1}
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Lípidos del suero elevados ^{§,1} , hemoglobina elevada ^{§,1} , BUN elevado ^{§,1}

¹ Reacciones adversas con ertugliflozina.

² Reacciones adversas con metformina.

* Ver Advertencias y precauciones.

- [†] Ver las subsecciones siguientes para obtener más información.
- [‡] El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B₁₂, lo que muy rara vez puede provocar una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B₁₂ (p. ej. anemia megaloblástica).
- [§] Los síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y apetito perdido, aparecen con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos.
- [¶] 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 ≥ 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)

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 ≥ 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 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 (ertugliflozina)

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 Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas).

Cetoacidosis diabética (ertugliflozina)

En todo el programa clínico de ertugliflozina 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 Advertencias y precauciones).

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

Los aumentos iniciales de la creatinina media y las disminuciones de la TFGe 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 prerrenal 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 (ertugliflozina)

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 Advertencias y precauciones).

En el mismo conjunto se produjeron infecciones micóticas genitales masculinas (p. ej., balanitis por candida, 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 Advertencias y precauciones).

SOBREDOSIFICACION



En caso de una sobredosis con SEGLUROMET, 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.

Ertugliflozina

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. No se ha estudiado la eliminación de ertugliflozina mediante hemodiálisis.

Metformina

Se han producido casos de sobredosis de metformina hidrocloreuro, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 g. Se notificó hipoglucemia en el 10 % de los casos, aproximadamente, aunque no se ha establecido una asociación causal con la metformina hidrocloreuro. Se notificó acidosis láctica en el 32 % de los casos de sobredosis de metformina, aproximadamente (ver Advertencias y precauciones). La acidosis láctica es una urgencia médica que se debe tratar en un hospital. Metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. En consecuencia, la hemodiálisis puede resultar útil para eliminar el medicamento acumulado de los pacientes en los que se sospeche una sobredosis de metformina.

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

SEGLUROMET 2,5/1000 Y 7,5/1000 mg se presentan en envases conteniendo 56 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°: XX.XXX

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.**, State Road 183, PRIDCO Industrial Park, Las Piedras, Puerto Rico 00771 – Estados Unidos.



PROYECTO DE PROSPECTO



Acondicionado Primario y Secundario por: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waardenweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos.

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 Wiede, Farmacéutica.

Fecha última revisión ANMAT:

8835B-ARG-2018-018383

EMEA/H/C/4314/T/002- Jul2018



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820



MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SEGLUROMET®
Ertugliflozina/Metformina
2.5/1000 mg

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820



MSD Argentina SRL
Asuntos Regulatorios

anmat
firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



SEGLUROMET®
Ertugliflozina/Metformina
7.5/1000 mg

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820



MSD Argentina SRL
Asuntos Regulatorios

anmat
firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SEGLUROMET®

Ertugliflozina-Metformina

2,5/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de SEGLUROMET 2,5/1000 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 3,238 mg) 2,5 mg, Metformina hidrocloreto 1000 mg.** Excipientes: Povidona K29-32 75,27 mg; Celulosa microcristalina 214,6 mg; Crospovidona 26,80; Lauril sulfato de sodio 6,700 mg; Estearato de magnesio 13,40 mg.

Recubrimiento: Opadry Rosa 20A140014 33,23 mg; Cera de carnauba 0,03621 mg.

Composición del Opadry Rosa 20A140014: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

POSOLÓGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

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

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.**, State Road 183, PRIDCO Industrial Park, Las Piedras, Puerto Rico 00771 – Estados Unidos.

Acondicionado Primario y Secundario por : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos.

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 Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE



Certificado N°

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820



MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SEGLUROMET®

Ertugliflozina-Metformina

7,5/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de SEGLUROMET 7,5/1000 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 9,713 mg) 7,5 mg; Metformina hidrocloreto 1000 mg.** Excipientes: Povidona K29-32 75,27 mg; Celulosa microcristalina 208,1 mg; Crospovidona 26,80 mg; Lauril sulfato de sodio 6,700 mg; Estearato de magnesio 13,4 mg. Recubrimiento: Opadry Rojo 20A150005 33,23 mg; Cera de Carnauba 0,03621 mg.

Composición del Opadry Rojo 20A150005: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

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

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.,** State Road 183, PRIDCO Industrial Park, Las Piedras, Puerto Rico 00771 – Estados Unidos.

Acondicionado Primario y Secundario por : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos.

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 Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE



Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820



MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

18 de febrero de 2019

DISPOSICIÓN N° 1722

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58918**TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000313-18-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - ERTUGLIFLOZINA 2,5 mg COMO ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 3,238 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	655426
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - ERTUGLIFLOZINA 7,5 mg COMO ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 9,713 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	655439



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 15 DE FEBRERO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 1722

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58918

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Representante en el país: MSD ARGENTINA S.R.L.

N° de Legajo de la empresa: 6404

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SEGLUROMET

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - ERTUGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 7,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - ERTUGLIFLOZINA 7,5 mg COMO
ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 9,713 mg

Excipiente (s)

POVIDONA K 29-32 75,27 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 26,8 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 6,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 13,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 208,1 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 35 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 35 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 22,8 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 7,2 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
CERA CARNAUBA 0,03621 mg CUBIERTA 1
OPADRY ROJO 20A150005 33,23 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE PRIMARIO

Contenido por envase secundario: SEGLUROMET 7,5/1000 SE PRESENTA EN ENVASES CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD

Acción terapéutica: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SEGLUROMET 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: • en pacientes que no estén controlados de forma adecuada con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia • en pacientes tratados con la dosis máxima tolerada de metformina en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes • en pacientes ya tratados con la combinación de ertugliflozina y metformina en comprimidos separados.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD INTERNATIONAL GMBH (PUERTO RICO BRANCH) LLC.	STATE ROAD 183, PARQUE INDUSTRIAL PRIDCO	LAS PIEDRAS, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM, PAISES BAJOS	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos:
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME:
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL:
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina:
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central:
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM, PAISES BAJOS	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)
-----------------------------	---------------	--------------------------	--

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L.	3082/15	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) -
HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

Nombre comercial: SEGLUROMET

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - ERTUGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o
porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - ERTUGLIFLOZINA 2,5 mg COMO
ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 3,238 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

POVIDONA K 29-32 75,27 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 214,6 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 26,8 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 6,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 13,4 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 35 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 35 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 28,9 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 1,1 % P/P 33,23 mg CUBIERTA 1
OPADRY ROSA 20A140014 33,23 mg CUBIERTA 1
CERA CARNAUBA 0,03621 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE PRIMARIO

Contenido por envase secundario: SEGLUOMET 2,5/1000 SE PRESENTA EN ENVASES CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD

Acción terapéutica: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Vía/s de administración: ORAL

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Indicaciones: SEGLUROMET 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: • en pacientes que no estén controlados de forma adecuada con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia • en pacientes tratados con la dosis máxima tolerada de metformina en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes • en pacientes ya tratados con la combinación de ertugliflozina y metformina en comprimidos separados.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD INTERNATIONAL GMBH (PUERTO RICO BRANCH) LLC.	STATE ROAD 183, PARQUE INDUSTRIAL PRIDCO	LAS PIEDRAS, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM, PAISES BAJOS	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM, PAISES BAJOS	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

MSD ARGENTINA S.R.L	3082/15	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------------	---------	---	----------------------	---------------------

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000313-18-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA