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

Disposición

Número: DI-2019-4725-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000312-18-1

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000312-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA SRL 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. 4º 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. 4º 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 transcriptos 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_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2019 14:19:26 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. EX-2018-64983261.

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 STEGLUJAN y nombre/s genérico/s SITAGLIPTINA - 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 SRL 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 - 07/03/2019 14:19:26, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2019 14:19:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2019 14:19:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/03/2019 14:19:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2019 14:19:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/03/2019 14:19:26 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", 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 SRL 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 Nº: 1-0047-2001-000312-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.05 11:33:27 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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.05 11:33:37 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

MSD

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STEGLUJAN

Ertugliflozina –Sitagliptina

5/100 mg-15/100 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es STEGLUJAN y para qué se utiliza

Qué es STEGLUJAN

STEGLUJAN contiene dos principios activos, ertugliflozina y sitagliptina.

- La ertugliflozina pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés).
- La sitagliptina pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4).

Para qué se utiliza STEGLUJAN

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

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cómo actúa STEGLUJAN

- La ertugliflozina actúa bloqueando la proteína SGLT2 en sus riñones. Esto hace que se elimine el azúcar de la sangre por su orina.
- La sitagliptina ayuda a aumentar los niveles de insulina producida después de una comida. También reduce la cantidad de azúcar producida por su organismo.

¿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 STEGLUJAN

No tome STEGLUJAN:

- si es alérgico a ertugliflozina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar y durante el tratamiento con STEGLUJAN 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 o ha tenido una enfermedad del páncreas (como pancreatitis).
- tiene diabetes de tipo 1. No se debe utilizar STEGLUJAN 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.
- tiene o ha tenido cálculos biliares, adicción al alcohol o niveles muy altos de triglicéridos (una forma de grasa) en su sangre. Estas enfermedades aumentan su probabilidad de sufrir pancreatitis (ver sección 4).
- 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

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones repentinas de la dosis de insulina o mayor necesidad de insulina por intervención de cirugía mayor o enfermedad grave.

Se han comunicado casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con sitagliptina (ver sección 4) 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.

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 de la salud

Glucosa en orina

Debido al modo en que actúa STEGLUJAN, 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 STEGLUJAN

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

En especial, informe a su médico:

- si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos).
- si está tomando otros medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en su sangre, como insulina o medicamentos que aumentan la liberación de insulina por el páncreas.
- si está tomando digoxina (un medicamento que se utiliza para tratar un latido cardíaco irregular y otros problemas de corazón). Es posible que haya que comprobar el nivel de digoxina en sangre si la está tomando con STEGLUJAN.

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

Embarazo y lactancia

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

Se desconoce si STEGLUJAN es perjudicial para el feto. No debe tomar este medicamento durante el embarazo.

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su hijo si toma STEGLUJAN. No debe utilizar este medicamento si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han comunicado casos de mareos y somnolencia con sitagliptina, que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado mientras toma STEGLUJAN.

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.

3. Cómo tomar STEGLUJAN

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 STEGLUJAN es de un comprimido al día.
- La dosis de STEGLUJAN a tomar dependerá de su situación y de las cantidades de ertugliflozina y sitagliptina 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 éste medicamento

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

Si toma más STEGLUJAN del que debe

Si toma una cantidad excesiva de STEGLUJAN, 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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si olvidó tomar STEGLUJAN

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

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

Si interrumpe el tratamiento con STEGLUJAN

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.

Deje de tomar STEGLUJAN y contacte de forma inmediata con un médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Dolor intenso y persistente en el abdomen (zona del estómago) que se puede extender a la espalda, con o sin náuseas y vómitos, ya que podrían ser signos de inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida), como erupción, urticaria, ampollas en la piel/descamación de la piel e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar. Su médico le puede recetar un medicamento para tratar la reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

Si nota alguno de los efectos adversos graves mencionados con anterioridad, deje de tomar este medicamento y contacte de forma inmediata con un médico.

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

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

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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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 STEGLUJAN.

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.

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes

- infección vaginal por hongos (candidiasis)
- nivel bajo de azúcar en sangre

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
- picazónvaginal
- 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)
- estreñimiento
- flatulencia
- hinchazón de las manos o las piernas
- gripe
- dolor de cabeza
- infección de las vías respiratorias superiores
- congestión o mucosidad nasal
- osteoartritis
- dolor en el brazo o la pierna
- náuseas/vómitos

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
- dolor de estómago
- diarrea
- somnolencia
- boca seca
- mareo
- picor

Rara

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- reducción del número de plaquetas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- problemas del riñón (que en ocasiones requieren diálisis)
- dolor en las articulaciones
- dolor muscular
- dolor de espalda
- enfermedad intersticial de los pulmones
- penfigoide bulloso (un tipo de ampolla en la piel)

5. Conservación de STEGLUJAN

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 STEGLUJAN

Los principios activos son ertugliflozina y sitagliptina.

Cada comprimido recubierto de STEGLUJAN 5 mg/100 mg contiene: **5 mg de ertugliflozina (como ácido L-piroglutámico de ertugliflozina) y 100 mg de sitagliptina (como sitagliptina fosfato monohidrato)**. Excipientes: Celulosa microcristalina 120,5 mg; Hidrogeno fosfato de calcio (anhidro) 120,5 mg, Croscamelosa de sodio 8,000 mg, Fumarato de estearilo y sodio 12,000 mg; Estearato de magnesio 4,000 mg Recubrimiento: Opadry 20A170008 Beige 11,77 mg; Cera de carnauba 0.01412 mg.

Composición del Opadry 20A170008 Beige: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro negro.

Cada comprimido recubierto de STEGLUJAN 15/100 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 19,43 mg) 15 mg; Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato 128,5 mg) 100 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina 114,0 mg; Hidrógeno fosfato de calcio anhidro 114,0 mg; Croscamelosa sódica 8,000 mg; Fumarato de estearilo y sodio 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,000 mg. Comprimido recubierto con película (comprimido): Opadry 20A165006 Brown 11,77 mg; Cera de carnauba 0,01412 mg.

Composición del Opadry 20A165006 Marrón: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro negro.

PRESENTACIONES

STEGLUJAN 5/100 y 15/100 mg se presentan en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MSD

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

Fabricado por: **Schering-Plough Labo NV**, Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Bélgica.

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

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

Fecha última revisión ANMAT: .....

8835A-ARG-2018-018367

EMEA/H/C/4313/T/004 – Ago2018

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

NERONE José Marcos

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MSD

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

STEGLUJAN

Ertugliflozina- Sitagliptina

5/100 mg- 15/100 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de STEGLUJAN 5/100 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 6,477 mg) 5 mg, Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato 128,5 mg) 100 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina 120,5 mg; Hidrogeno fosfato de calcio anhidro 120,5 mg, Croscamelosa de sodio 8,000 mg, Fumarato de estearilo y sodio 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,000 mg. Recubrimiento: Opadry 20A170008 Beige 11,77 mg; Cera de carnauba 0,01412 mg.

Composición del Opadry 20A170008 Beige: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro negro.

Cada comprimido recubierto de STEGLUJAN 15/100 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 19,43 mg) 15 mg**; **Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato 128,5 mg) 100 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina 114,0 mg; Hidrógeno fosfato de calcio anhidro 114,0 mg; Croscamelosa sódica 8,000 mg; Fumarato de estearilo y sodio 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,000 mg. Recubrimiento: Opadry 20A165006 Brown 11,77 mg; Cera de carnauba 0,01412 mg.

Composición del Opadry 20A165006 Marrón: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro negro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD24.

INDICACIONES

STEGLUJAN 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:

- cuando metformina y/o una sulfonilurea y uno de los componentes individuales de STEGLUJAN no logran un control glucémico adecuado.
- en pacientes ya tratados con la combinación de ertugliflozina y sitagliptina en comprimidos separados.

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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

STEGLUJAN 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 fosfato de sitagliptina, un inhibidor de la DPP-4.

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.

Sitagliptina

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiperglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células beta y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza de forma rápida las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas.

En un ensayo de dos días de duración en voluntarios sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La administración conjunta de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

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 sitagliptina

La eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con sitagliptina se han estudiado en 3 ensayos clínicos de Fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y con tratamiento activo de referencia, en los que participaron 1.985 pacientes con diabetes tipo 2. En los 3 ensayos, la distribución racial osciló de 72,9 % a 90,4 % de raza blanca, de 0,0 % a 20,3 % de asiáticos, de 1,9 % a 4,5 % de raza negra y de 4,8 % a 5,4 % de otras razas. Los pacientes hispanos o latinos constituyeron del 15,6 % al 36,1 % de la población. La edad media de los pacientes en estos 3 ensayos osciló de 55,1 a 59,1 años (intervalo de 21 a 85 años). En los 3 ensayos, de 16,2 % a 29,9 % de los pacientes tenían ≥ 65 años y de 2,3 % a 2,8 % tenían ≥ 75 años.

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 1).

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1: 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 100 mg	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina 100 mg
HbA1c (%)	**N=250**	**N=248**	**N=247**	**N=243**	**N=244**
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					
Ertugliflozina 5 mg				-0,4‡ (-0,6; -0,3)	-0,5‡ (-0,6; -0,3)
Ertugliflozina 15 mg				-0,5‡ (-0,6; -0,3)	-0,4‡ (-0,6; -0,3)
(media MC†, IC del 95%)					
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	66 (26.4)	79 (31.9)	81 (32.8)	127§ (52.3)	120§ (49.2)
Peso Corporal (kg)	**N=250**	**N=248**	**N=247**	**N=243**	**N=244**
Valor basal (media)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Variación con respecto al valor basal (media MC†)	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferencia con respecto a Sitagliptina				-1,8‡ (-2,5; -1,2)	-2,3‡ (-2,9; -1,6)
(media MC†,IC del 95%)					

* 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 2).

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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	**N=156**	**N=153**	**N=153**
Valor basal (media)	8,1	8,0	8,0
Diferencia con respecto al valor basal (media MC†)	-0,7	-0,9	-0,1
Diferencia con respecto al 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 al placebo (media MC †, IC del 95%)	-2,0‡ (-2,6, -1,4)	-1,7‡ (-2,3, -1,1)	

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

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

‡ p < 0,001 comparado con placebo.

Tratamiento de combinación con ertugliflozina y sitagliptina

Un total de 291 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con dieta y ejercicio participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con sitagliptina. Se aleatorizó a estos pacientes, que no recibían tratamiento antidiabético de base, a recibir ertugliflozina 5 mg o ertugliflozina 15 mg en combinación con sitagliptina (100 mg) o placebo, una vez al día (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de ertugliflozina y sitagliptina en combinación*

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

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

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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

‡ p < 0,001 comparado con placebo.

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

Glucemia en ayunas

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

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

Eficacia en pacientes con una HbA1c basal ≥ 10 %

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.

Glucemia postprandial

En monoterapia, ertugliflozina 5 mg y 15 mg produjo reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas de la glucemia postprandial al cabo de 2 horas de 3,83 y 3,74 mmol/l. La combinación de ertugliflozina 5 mg o 15 mg con sitagliptina produjo reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas de la glucemia postprandial al cabo de 2 horas de 3,46 y 3,87 mmol/l.

Presión sanguínea

Tras 26 semanas de tratamiento, la combinación de ertugliflozina 5 mg o 15 mg con sitagliptina 100 mg dio lugar a reducciones en la presión arterial sistólica (PAS) comparado con sitagliptina sola (-2,8 y -3,0 mm Hg para ertugliflozina 5 mg/sitagliptina 100 mg y ertugliflozina 15 mg/sitagliptina 100 mg respectivamente) o placebo (-4,4 y -6,4 mm Hg para ertugliflozina 5 mg/sitagliptina 100 mg y ertugliflozina 15 mg/sitagliptina 100 mg, respectivamente). De manera adicional, cuando se añadieron al tratamiento de base con metformina y sitagliptina, ertugliflozina 5 mg y 15 mg dio lugar a reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas en la PAS de 2,9 y 3,9 mm Hg, respectivamente.

Análisis de subgrupos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con ertugliflozina en combinación con sitagliptina, la mejora en HbA1c fue similar en los subgrupos definidos según la edad, sexo, raza y duración de la diabetes mellitus de tipo 2.

Ensayo de seguridad cardiovascular TECOS

TECOS fue un ensayo aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA1c de ≥ 6,5 a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m2) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m2. La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m2).

En el transcurso del ensayo, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA1c entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27); p < 0,001. El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (ver Tabla 4).

Tabla 4. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves

	Sitagliptina 100 mg		**Placebo**			
	N(%)	**Tasa de incidencia por 100 pacientes-año***	**N(%)**	**Tasa de incidencia por 100 pacientes-año***	**Cociente de riesgos (IC del 95%)**	**Valor de p†**
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	**7.332**		**7.339**			
Criterio de valoración principal Compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	**839 (11,4)**	**4,1**	**851 (11,6)**	**4,2**	**0,98 (0,89–1,08)**	**<0,001**

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Criterio de valoración secundario Compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	**745 (10,2)**	**3,6**	**746 (10,2)**	**3,6**	**0,99 (0,89–1,10)**	**<0,001**
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como 100 × (número total de pacientes con ≥ 1 acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento).

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardiaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardiaca al inicio del estudio.

Propiedades farmacocinéticas

STEGLUJAN

STEGLUJAN ha demostrado ser bioequivalente a la administración conjunta de dosis correspondientes en comprimidos individuales de ertugliflozina y sitagliptina.

Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ertugliflozina y sitagliptina, administrados como comprimidos de STEGLUJAN, son similares a los descritos en relación con los comprimidos individuales. La administración de STEGLUJAN en presencia de alimentos disminuyó la $C_{máx}$ de ertugliflozina en un 29 % y no tuvo efectos significativos sobre el AUC_{inf} de ertugliflozina ni sobre el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de sitagliptina.

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,

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 [^{14}C]-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 ≤ 1,7 veces con respecto a los pacientes con función renal normal. Estos aumentos del AUC de ertugliflozina no se consideran clínicamente significativos. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a los valores de $C_{máx}$ de ertugliflozina entre los diferentes grupos de función renal. La excreción urinaria de glucosa durante 24 horas disminuyó al aumentar la gravedad de la insuficiencia renal (ver Advertencias y precauciones). La unión de ertugliflozina a las proteínas plasmáticas no se vio afectada en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios con ertugliflozina en pacientes pediátricos.

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

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

Sitagliptina

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a voluntarios sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{máx}$) 1 a 4 horas después de la dosis. El AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 µM•hr, la $C_{máx}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

sitagliptina es del 87 %, aproximadamente. Puesto que la administración de sitagliptina junto con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, STEGLUJAN se puede administrar con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la $C_{máx}$ y la C24h con la dosis (la $C_{máx}$ tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C24h tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en voluntarios sanos es de 198 l, aproximadamente. La fracción de sitagliptina unida de forma reversible a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Biotransformación

Sitagliptina se elimina principalmente sin alterar en orina, siendo su metabolismo una vía menor.
Aproximadamente, el 79 % de sitagliptina se excreta inalterada en orina.

Tras una dosis oral de [^{14}C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8.

Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [^{14}C] sitagliptina a voluntarios sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) durante la semana siguiente a la administración. La $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de 12,4 horas, aproximadamente. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal e implica secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la gp-P, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la gp-P, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2, OAT1 ni del transportador de péptidos 1/2 (PEPT1/2). *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI50=160 μM), ni el transporte mediado por la gp-P (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la gp-P.

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Interacción entre medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con STEGLUJAN y otros medicamentos; sin embargo, tales estudios se han realizado con los principios activos de forma individual.

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.

Evaluación de sitagliptina in vitro

Los datos *in vitro* indican que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró de forma significativa la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y OCT. Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la gp-P *in vivo*.

Los estudios de transporte *in vitro* revelaron que sitagliptina es un sustrato de gp-P y de OAT3. El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Características de los pacientes

La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluso a través de CYP3A4, desempeña solo un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede jugar un papel más importante en la eliminación de sitagliptina en el contexto de insuficiencia renal grave o ERT.

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó de forma modesta en pacientes con TFG ≥ 45 a < 90 ml/min. Debido a que los incrementos de esta magnitud no son clínicamente importantes, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh ≤9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina de forma principal por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. La edad no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de Fase 1 y Fase 2. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes.

Niños

No se han realizado ensayos con sitagliptina en pacientes pediátricos.

Otras características de los pacientes

No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC).
Estas características no ejercieron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis combinado de datos farmacocinéticos de Fase 1 y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de Fase 1 y Fase 2.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis inicial recomendada es de 5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día. En los pacientes que toleren la dosis inicial, la dosis se puede aumentar a 15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día, cuando se necesite un mayor control glucémico.

Los pacientes tratados con ertugliflozina que se cambian a STEGLUJAN, pueden mantener la dosis de ertugliflozina.

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

En los pacientes con hipovolemia, se recomienda corregir este cuadro clínico antes de iniciar el tratamiento con STEGLUJAN (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 STEGLUJAN en el mismo día.

Poblaciones especiales

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Insuficiencia renal

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

No se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento en los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 o CrCl inferior a 60 ml/min (ver Advertencias y precauciones).

Se debe suspender el tratamiento con STEGLUJAN cuando la TFGe sea de forma persistente inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 o el CrCl sea de forma persistente inferior a 45 ml/min.

La combinación de dosis fijas de ertugliflozina y sitagliptina no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal terminal (ERT) o en pacientes en diálisis. No se espera que el uso de ertugliflozina resulte eficaz en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ajustar la dosis de STEGLUJAN en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una alteración renal. Dado que se pueden producir anomalías de la función renal después de iniciar el tratamiento con ertugliflozina y se sabe que la sitagliptina se excreta de forma principal por los riñones, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada. Se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver las secciones Advertencias y precauciones y Reacciones adversas). La experiencia con STEGLUJAN en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Generales

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

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción del tratamiento con sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte.

Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir tanto la administración de STEGLUJAN como la de otros medicamentos posiblemente sospechosos; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con STEGLUJAN. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipotensión/Hipovolemia

Ertugliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede originar una contracción del volumen intravascular.

Por lo tanto, después de iniciar el tratamiento con STEGLUJAN se puede producir hipotensión sintomática (ver Reacciones adversas), sobre todo en pacientes con función renal alterada (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 o CrCl inferior a 60 ml/min), en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), en pacientes tratados con diuréticos o pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con STEGLUJAN, 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 STEGLUJAN un control cuidadoso de la volemia (p. ej., exploración física, determinaciones de la presión arterial y pruebas analíticas, incluido el hematocrito) y de los electrólitos. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con STEGLUJAN 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.

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 STEGLUJAN.

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

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

Alteración de la función renal

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

No se debe iniciar el tratamiento con STEGLUJAN en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 o CrCl inferior a 60 ml/min. Se debe suspender el tratamiento con STEGLUJAN cuando la TFGe sea de forma persistente inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 o el CrCl sea de forma persistente inferior a 45 ml/min, debido a una disminución de la eficacia.

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

- Antes de iniciar el tratamiento con STEGLUJAN y de forma periódica durante el tratamiento (ver Posología y forma de administración).
- Con mayor frecuencia en los pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 o un CrCl inferior a 60 ml/min.

Hipoglucemia con el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Ertugliflozina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina, que se sabe causan hipoglucemia (ver Reacciones adversas). Se ha observado hipoglucemia al administrar sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea.

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 STEGLUJAN (ver las secciones Posología y forma de administración e Interacciones medicamentosas).

Infecciones micóticas genitales

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

Infecciones del tracto urinario

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes post comercialización (ver Reacciones adversas). Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos aparecen después de la primera

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con STEGLUJAN. Se deben evaluar otras posibles causas del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes post comercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 que incluyen sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con STEGLUJAN se debe interrumpir.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia cardíaca

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

Análisis de orina

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 STEGLUJAN (ver las secciones Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones y 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de simvastatina en un 24 % y 19 %, respectivamente, así como un aumento del AUC y la $C_{máx}$ del ácido de simvastatina en un 30 % y 16 %, respectivamente. Se desconoce el mecanismo por el cual hay estos pequeños incrementos en la simvastatina y en el ácido de simvastatina, que no se produce a través de la inhibición de OATP por ertugliflozina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

Sitagliptina

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre sitagliptina

La sitagliptina se elimina de forma principal inalterada en orina, siendo el metabolismo una vía menor.
Los estudios *in vitro* indican que la principal enzima responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es la CYP3A4, con la contribución de la CYP2C8.

El metabolismo puede jugar un papel más importante en la eliminación de sitagliptina en el contexto de insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT.
Los estudios de interacción realizados en pacientes con diabetes de tipo 2 o en voluntarios sanos sugieren que metformina y ciclosporina no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina.

Efectos de sitagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios de interacción con medicamentos, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales.

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Tras la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC aumentó de media un 11% y la $C_{máx}$ plasmática de digoxina una media de un 18 %.
No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. No obstante, hay que vigilar a los pacientes con riesgo de presentar toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de STEGLUJAN en mujeres embarazadas y los datos relativos al uso de ertugliflozina en mujeres embarazadas son limitados. 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 STEGLUJAN durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de información relativa de la presencia de STEGLUJAN o sus componentes individuales en la leche materna, de los efectos sobre el lactante ni de los efectos sobre la producción de leche. No se han realizado estudios en animales en periodo de lactancia tratados con los componentes combinados de STEGLUJAN. Ertugliflozina y sitagliptina 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 STEGLUJAN durante la lactancia.

Fertilidad

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

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Ertugliflozina

Toxicidad general

Se han realizado estudios de toxicidad de dosis repetidas por vía oral en ratones, ratas y perros durante 13, 26 y 39 semanas, respectivamente. Los signos de toxicidad que se consideraron adversos se observaron normalmente con exposiciones iguales o superiores a 77 veces la exposición de la forma libre en humanos (AUC) con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 15 mg/día. La mayor parte de la toxicidad era compatible con la farmacología relacionada con la pérdida de glucosa en orina e incluyó la disminución del peso y la grasa corporales, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de la glucosa en suero y aumento de otros valores en suero que reflejan un aumento del metabolismo proteico, gluconeogénesis y desequilibrios electrolíticos, así como alteraciones urinarias tales como poliuria, glucosuria y calciuria. Los cambios microscópicos relacionados con glucosuria y/o calciuria observados únicamente en roedores incluyeron dilatación de 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.

Carcinogénesis

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).

Mutagénesis

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*.

Toxicología para la reproducción

En el estudio para la fertilidad y el desarrollo embrionario en ratas se administró ertugliflozina a ratas machos y hembras en dosis de 5, 25 y 250 mg/kg/día. No se observaron efectos sobre la fertilidad con 250 mg/kg/día (386

C Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 ≥ 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.

Sitagliptina

Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; de acuerdo con un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales indicaron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica correspondientes a aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica.

Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana.

Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, fue probablemente secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.
No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento.

En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no indican un riesgo importante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables (relación leche/plasma de 4:1).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de STEGLUJAN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que se han notificado casos de mareo y somnolencia con sitagliptina. Además, se debe advertir a los pacientes del riesgo de hipoglucemia al utilizar STEGLUJAN 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 y Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Ertugliflozina y sitagliptina

Se ha evaluado la seguridad de ertugliflozina y sitagliptina administrados de forma concomitante en 990 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tratados durante 26 semanas en tres ensayos; un ensayo factorial de ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg una vez al día comparado con los componentes individuales, un ensayo controlado con placebo de ertugliflozina 5 mg o 15 mg como tratamiento adicional a sitagliptina 100 mg y metformina una vez al día y un ensayo controlado con placebo de tratamiento inicial con ertugliflozina 5 mg o 15 mg una vez al día en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día (ver Propiedades farmacodinámicas). La incidencia y el tipo de reacciones adversas observadas en estos tres ensayos fueron similares a las observadas con ertugliflozina y se describen a continuación en la Tabla 1. No se identificaron reacciones adversas adicionales en estos tres ensayos en los que se incluyó sitagliptina con respecto a los tres ensayos controlados con placebo con ertugliflozina (ver a continuación).

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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

Sitagliptina

Se han notificado reacciones adversas graves, que incluyen pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver Advertencias y precauciones).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se encuentran clasificadas según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Las categorías de frecuencia se definen conforme a la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 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 Frecuencia	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas*,†,1
Frecuentes	Balanitis por cándida y otras infecciones micóticas genitales masculinas*,†,1
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	
Rara	Trombocitopenia[2]
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas*,a,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia*,†,1,2
Poco frecuentes	Cetoacidosis diabética*,†,1
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea[2]
Raras	Mareo[2]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial*a,2

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Extreñimiento[2]
Frecuencia no conocida	Vómitos[a,2]
Frecuencia no conocida	Pancreatitis aguda [a,*,b,2]
Frecuencia no conocida	Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante[*,a,2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Prurito[a,2]
Frecuencia no conocida	Angioedema[a,*,2]
Frecuencia no conocida	Erupción[a,*,2]
Frecuencia no conocida	Urticaria[a,*,2]
Frecuencia no conocida	Vasculitis cutánea[a,*,2]
Frecuencia no conocida	Enfermedades exfoliativas de la piel que incluyen síndrome de Stevens-Johnson[a,*,2]
Frecuencia no conocida	Pengfigoide bulloso[a,*,2]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Artralgia[a,2]
Frecuencia no conocida	Mialgia[a,2]
Frecuencia no conocida	Dolor de espalda[a,2]
Frecuencia no conocida	Artropatía[a,2]
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipovolemia[*,†,1]
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Aumento de la frecuencia de micción [‡,1]
Poco frecuentes	Disuria[1], Creatina elevada en sangre/tasa de filtración glomerular disminuida[†,1]
Frecuencia no conocida	Función renal alterada[a,2]
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal aguda[a,2]
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 en el suero alterados[¶,1], Hemoglobina elevada[**1], BUN elevado[¶¶1]

[1] Reacciones adversas con ertugliflozina.

[2] Reacciones adversas con sitagliptina.

* Ver Advertencias y precauciones.

† Ver las subsecciones siguientes para obtener más información.

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

§ Incluye: sed y polidipsia.

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

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

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

¶¶ 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 %).

a Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post comercialización.

b Ver *a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.*

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 m^2, 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 las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones). En los pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2, 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 m^2, 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 las secciones Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas).

Cetoacidosis diabética (ertugliflozina)

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Sitagliptina

Además de las reacciones adversas descritas en la tabla anterior, las reacciones adversas notificadas con independencia de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5 %, y de forma más frecuente en pacientes tratados con sitagliptina fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas con independencia de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia de > 0,5 % y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron osteoartritis y dolor en las extremidades.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los ensayos de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los ensayos de sitagliptina en monoterapia.

Estas incluyeron hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y boca seca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

TECOS (ensayo de evaluación de los resultados cardiovasculares con sitagliptina)

El ensayo de seguridad cardiovascular con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m^2) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

SOBREDOSIFICACION

En caso de una sobredosis con STEGLUJAN, aplicar las medidas de apoyo habituales (p. ej., retirar del tubo digestivo el producto no absorbido, proceder a la monitorización clínica, incluida la obtención de un electrocardiograma 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.

Sitagliptina

Durante los ensayos clínicos controlados realizados en voluntarios sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo se observaron aumentos mínimos del intervalo QTc, que no se consideraron clínicamente significativos, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en ensayos clínicos. En los ensayos de dosis múltiples de Fase I no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con sitagliptina administrada en dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y de 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

Sitagliptina se dializa de forma modesta. En ensayos clínicos, en una sesión de hemodiálisis de 3 a

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

4 horas de duración, se eliminó un 13,5 % de la dosis, aproximadamente. Si es adecuado clínicamente, se puede considerar la posibilidad de prolongar la sesión de hemodiálisis. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

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

STEGLUJAN 5/100 Y 15/100 mg se presentan en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Fabricado por: **Schering-Plough Labo NV**, Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Bélgica.
I

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

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

Fecha última revisión ANMAT: .....

8835A-ARG-2018-018367

EMEA/H/C/4313/T/004 – Ago2018

anmat
BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

NERONE José Marcos

Confidential

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

MSD

STEGLUJAN®

Ertugliflozina/Sitagliptina

5/100 mg

Lote:

Vto.:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

NERONE José Marcos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

MSD

STEGLUJAN®

Ertugliflozina/Sitagliptina

15/100 mg

Lote:

Vto.:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

NERONE José Marcos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE

MSD

STEGLUJAN®

Ertugliflozina- Sitagliptina

5/100 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de STEGLUJAN 5/100 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 6,477 mg) 5 mg, Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato 128,5 mg) 100 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 120,5 mg; Hidrogeno fosfato de calcio anhidro 120,5 mg, Croscamelosa de sodio 8,000 mg, Fumarato de estearilo y sodio 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,000 mg. Reubrimiento: Opadry 20A170008 Beige 11.77 mg; Cera de carnauba 0,01412 mg.

Composición del Opadry 20A170008 Beige: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro negro.

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 28 comprimidos recubiertos.

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

Fabricado por: **Schering-Plough Labo NV**, Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Bélgica.

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

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

Directora Técnica: Cristina Wiege, Farmacéutica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE

MSD

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

Lote:

Vto.:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

NERONE José Marcos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE

MSD

STEGLUJAN®

Ertugliflozina- Sitagliptina

15/100 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de STEGLUJAN 15/100 mg contiene: **Ertugliflozina (como Ácido L-piroglutámico de ertugliflozina 19,43 mg) 15 mg**; **Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato 128,5 mg) 100 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 114,0 mg; Hidrógeno fosfato de cálcico anhidro 114,0 mg; Croscamelosa sódica 8,000 mg; Fumarato de estearilo y sodio 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,000 mg. Recubrimiento: Opadry 20A165006 Brown 11,77 mg; Cera de carnauba 0,01412 mg.

Composición del Opadry 20A165006 Marrón: Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro negro.

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 28 comprimidos recubiertos.

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

Fabricado por: **Schering-Plough Labo NV**, Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Bélgica.

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

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

Directora Técnica: Cristina Wiege, Farmacéutica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE

MSD

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

Lote:

Vto.:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

NERONE José Marcos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

7 de junio de 2019

DISPOSICIÓN N° 4725

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

CERTIFICADO N° 58976

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000312-18-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 128,5 mg - ERTUGLIFLOZINA 5 mg COMO ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 6,477 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	656439
SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 128,5 mg - ERTUGLIFLOZINA 15 mg COMO ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 19,43 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	656442

anmat

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 05 DE JUNIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4725

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

CERTIFICADO N° 58976

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 SRL

Nº de Legajo de la empresa: 6404

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: STEGLUJAN

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - ERTUGLIFLOZINA

Concentración: 100 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 128,5 mg - ERTUGLIFLOZINA 5 mg COMO ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 6,477 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 120,5 mg NÚCLEO 1
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO 120,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 12 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
OPADRY BEIGE 20A170008 11,77 mg CUBIERTA 1
CERA CARNAUBA 0,01412 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: STEGLUJAN 5/100 MG SE PRESENTA EN ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º 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: A10B

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: STEGLUJAN 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: Cuando metformina y/o una sulfonilurea y uno de los componentes individuales de STEGLUJAN no logran un control glucémico adecuado. En pacientes ya tratados con la combinación de ertugliflozina y sitagliptina 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
SCHERING-PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30	HEIST-OP-DEN-BERG, 2220	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SCHERING-PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30	HEIST-OP-DEN-BERG, 2220	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SCHERING-PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30	HEIST-OP-DEN-BERG, 2220	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

d)Control de calidad:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	6028/17	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

País de origen: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

Nombre comercial: STEGLUJAN

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - ERTUGLIFLOZINA

Concentración: 100 mg - 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 128,5 mg - ERTUGLIFLOZINA 15 mg COMO ERTUGLIFLOZINA ACIDO L-PIROGLUTAMICO 19,43 mg

Excipiente (s)
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 12 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 114 mg NÚCLEO 1
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO 114 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1
CERA CARNAUBA 0,01412 mg CUBIERTA 1
OPADRY MARRON 20A165006 11,77 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

PRIMARIO

Contenido por envase secundario: STEGLUJAN 15/100 MG SE PRESENTA EN ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º 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: A10B

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: STEGLUJAN 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: Cuando metformina y/o una sulfonilurea y uno de los componentes individuales de STEGLUJAN no logran un control glucémico adecuado. En pacientes ya tratados con la combinación de ertugliflozina y sitagliptina 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:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SCHERING-PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30	HEIST-OP-DEN-BERG, 2220	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SCHERING-PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30	HEIST-OP-DEN-BERG, 2220	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SCHERING-PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30	HEIST-OP-DEN-BERG, 2220	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	6028/17	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

País de origen: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Expediente Nº: 1-0047-2001-000312-18-1

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -