

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. INDICACIONES Y USO

SEGLUROMET (ertugliflozina y metformina clorhidrato) **está indicado como un complemento a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no son adecuadamente controlado con un régimen que contenga ertugliflozina o metformina, o en pacientes que ya están siendo tratados con ertugliflozina y metformina.**

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

- Individualizar la dosis de inicio de SEGLUROMET (ertugliflozina y metformina clorhidrato) con base en el régimen actual del paciente:
 - En pacientes con metformina, cambiar a tabletas de SEGLUROMET que contengan 2.5 mg de ertugliflozina, con una dosis diaria total similar de metformina.
 - En pacientes con ertugliflozina, cambiar a tabletas de SEGLUROMET que contengan 500 mg de metformina, con una dosis diaria total similar de ertugliflozina.
 - En pacientes ya tratados con ertugliflozina y metformina, cambiar a tabletas de SEGLUROMET que contengan la misma dosis diaria total de ertugliflozina y una dosis diaria similar de metformina.
- Tomar SEGLUROMET dos veces al día con las comidas, con escalamiento gradual de la dosis para aquellos que inician con metformina, para reducir los efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.
- En pacientes con depleción de volumen no tratados previamente con ertugliflozina, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de SEGLUROMET [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.2)].
- La dosis puede ajustarse con base en la efectividad y la tolerabilidad mientras que no se exceda la dosis diaria máxima recomendada de 15 mg de ertugliflozina y 2,000 mg de metformina clorhidrato.

2.2 Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con SEGLUROMET y de forma periódica después.

SEGLUROMET está contraindicada en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para *estimated glomerular filtration rate*) menor a 30 mL/min/1.73 m² [ver 4. CONTRAINDICACIONES (4) y 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1)].

No se recomienda el inicio de SEGLUROMET en pacientes con una eGFR menor a ~~60~~ 45 mL/min/1.73 m² [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1, 5.4) y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)].

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3. INSTRUCCIONES DE USO

No aplica.

4. CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a SEGLUROMET, ertugliflozina, o metformina clorhidrato.
- Insuficiencia renal grave (eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m²), enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés, *end-stage renal disease*), o pacientes en diálisis [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1, 5.4) Y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)].
- **Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.**
- **Precoma diabético.**
- **Trastornos agudos que puedan alterar la función renal, como:**
 - **deshidratación.**
 - **infección grave.**
 - **shock;**
- **Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:**
 - **insuficiencia cardíaca o respiratoria.**
 - **infarto de miocardio reciente.**
 - **shock;**
- **Insuficiencia hepática**
- **Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.**

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

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

5.1 Acidosis Láctica

Ha habido casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica en pacientes que estaban recibiendo metformina, un componente de SEGLUROMET, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria, o incremento en la somnolencia; sin embargo, han ocurrido hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada con metformina se caracterizó por elevación en las concentraciones de lactato en sangre (>5 mmol/L), acidosis de brecha aniónica (*anion gap acidosis* en inglés) (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), y aumento de la relación lactato:piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente >5 mcg/mL. La metformina disminuye la captación hepática de lactato incrementando los niveles sanguíneos de lactato que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha de acidosis láctica asociada a metformina, deberán instituirse rápidamente medidas de apoyo general en un ambiente hospitalario, junto con la suspensión inmediata de SEGLUROMET. En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

pacientes tratados con SEGLUROMET con un diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda hemodiálisis pronta para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada (la metformina clorhidrato es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/minuto bajo buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis ha resultado frecuentemente en la reversión de síntomas y en la recuperación.

A continuación, se proporciona información acerca de factores de riesgo conocidos y posibles para acidosis láctica asociada a metformina:

Insuficiencia Renal: Los casos de acidosis láctica asociada a metformina posteriores a la comercialización ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque la metformina es excretada considerablemente por el riñón [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4)].

Interacciones Farmacológicas: El uso concomitante de SEGLUROMET con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, que resultan en un cambio hemodinámico significativo, que interfieren con el equilibrio ácido-básico, o que incrementan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos) [ver 6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN]. Por lo tanto, considere un monitoreo frecuente de los pacientes.

Edad de 65 años o más: El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina incrementa con la edad del paciente ya que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca, que pacientes más jóvenes. Monitoree la función renal más frecuentemente en pacientes de mayor edad [ver 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.4)].

Estudios Radiológicos con Contraste: La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha llevado a una disminución aguda en la función renal y la ocurrencia de acidosis láctica. Suspenda SEGLUROMET al momento de, o antes de, un procedimiento de imagen con contraste yodado en pacientes con una eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que les será administrado de manera intra-arterial un contraste yodado. Re-evalúe la eGFR 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie SEGLUROMET si la función renal está estable.

Cirugía y Otros Procedimientos: La suspensión de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión, e insuficiencia renal. Se debe suspender SEGLUROMET de manera temporal mientras los pacientes tengan una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

Estados Hipóxicos: Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina ocurrieron en el escenario de una insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañó de hipoperfusión e hipoxemia). Colapso cardiovascular (choque), infarto agudo del miocardio, sepsis, y otras condiciones asociadas con hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia pre-renal. Cuando tales eventos ocurran, suspenda SEGLUROMET.

Ingesta Excesiva de Alcohol: El alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Advierta a los pacientes contra una ingesta excesiva de alcohol mientras reciben SEGLUROMET.

Insuficiencia Hepática: Pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro en la depuración de lactato que resulta en niveles sanguíneos de lactato más altos. No se recomienda SEGLUROMET en pacientes con insuficiencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

hepática.

5.2 Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de SEGLUROMET [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)], particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥65 años), o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar SEGLUROMET, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

5.3 Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SLGT2, por sus siglas en inglés *sodium glucose co-transporter-2*) y se han reportado casos en estudios clínicos con ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET. SEGLUROMET no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con SEGLUROMET que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender SEGLUROMET, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave, por ejemplo náusea, vómito, dolor abdominal, malestar general, y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos que sugerían deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática), y abuso de alcohol.

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

5.4 Deterioro de la Función Renal

Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1) Y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)]. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de SEGLUROMET y después de forma periódica (al menos anualmente). Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m².

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

Ertugliflozina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina provocan hipoglucemia. Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con SEGLUROMET.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Metformina

No ocurre hipoglucemia en pacientes que reciben metformina sola, un componente de SEGLUROMET, bajo circunstancias usuales de uso, pero pudiera ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o etanol. Pacientes de edad avanzada, debilitados o mal alimentados y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria, o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad avanzada y en personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

5.6 Infecciones Micóticas Genitales

Ertugliflozina, un componente de SEGLUROMET, incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales [ver 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Monitorear y tratar de forma adecuada.

5.7 Niveles de Vitamina B₁₂

En estudios clínicos controlados de metformina (un componente de SEGLUROMET) de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de niveles séricos de vitamina B₁₂ previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencia con la absorción de B₁₂ a partir del complejo de factor intrínseco-B₁₂, se asocia, sin embargo, muy rara vez con anemia y parece ser rápidamente reversible con la suspensión de metformina o la suplementación de vitamina B₁₂. Se aconseja la medición de parámetros hematológicos en una base anual en pacientes bajo tratamiento con SEGLUROMET y cualquier anomalía aparente debe ser investigada y manejada apropiadamente.

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuadas de vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar pre-dispuestos para desarrollar niveles de vitamina B₁₂ subnormales. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B₁₂ sérica en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

5.8 Urosepsis y pielonefritis

En forma posterior a la comercialización se ha reportado infecciones graves del tracto urinario, que incluyen urosepsis y pielonefritis que requiere hospitalización en pacientes que reciben inhibidores de SGLT2. Casos de pielonefritis también se ha informado en pacientes tratados con ertugliflozina en ensayos clínicos. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones del tracto urinario e instaurar el tratamiento de inmediato, si está indicado.

5.7. Amputación de extremidades inferiores

Se ha observado un mayor riesgo de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en estudios clínicos con otro inhibidor de SGLT2. En siete ensayos clínicos de fase 3 se informaron amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en 1 (0,1%) pacientes en el grupo de comparación, en 3 (0,2%) pacientes en el grupo Ertugliflozina 5 mg y en 8 (0,5%) pacientes en el Grupo ertugliflozina 15 mg. Una asociación causal entre ertugliflozina y la amputación de miembros inferiores no se ha establecido definitivamente.

Antes de iniciar SEGLUROMET, considere los factores predisponentes, como antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras del pie diabético. Asesorar a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies. Los pacientes que reciben SEGLUROMET deben ser monitorizados por signos y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

síntomas de infección (incluida osteomielitis), dolor nuevo o sensibilidad, llagas o úlceras que afectan las extremidades inferiores, y suspenda SEGLUROMET si estas se producen complicaciones.

5.9. Fascitis necrosante del perineo.

Reportes post-marketing en pacientes usando inhibidores de SGLT2, han informado sobre la ocurrencia de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), una enfermedad rara pero grave que requiere una intervención quirúrgica urgente. Los casos han afectado a hombres y mujeres. Los acontecimientos graves han incluido hospitalización, cirugías múltiples y muerte.

Los pacientes tratados con SEGLUROMET que presentan dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar general, deben ser evaluados para detectar fascitis necrotizante. En caso de sospecha, comience inmediatamente el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Descontinuar SEGLUROMET, monitoree los niveles de glucosa sanguínea e instaure una terapia alternativa para el control glicémico.

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

Pueden ocurrir aumentos de LDL-C relacionados con la dosis. Monitorear y tratar según corresponda.

6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

6.1 Interacciones Farmacológicas con Ertugliflozina

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

6.2 Interacciones Farmacológicas con Metformina clorhidrato

Inhibidores de Anhidrasa Carbónica

El topiramato u otros inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan con frecuencia una disminución en el bicarbonato sérico e inducen acidosis metabólica hiperclorémica, de no brecha aniónica (*non-anion gap*, por sus siglas en inglés). El uso concomitante de estos fármacos con SEGLUROMET puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere el monitoreo más frecuente de estos pacientes.

Fármacos que Reducen la Depuración de Metformina

Los fármacos que son eliminados mediante secreción tubular renal (p. ej., fármacos catiónicos como cimetidina), tienen el potencial para interactuar con metformina, al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes, y pueden incrementar la acumulación de metformina y el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.

Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra una ingesta excesiva de alcohol mientras reciben SEGLUROMET.

Fármacos que Afectan el Control Glucémico

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden llevar a la pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen tiacidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

canales de calcio, e isoniacida. Cuando tales fármacos son administrados a un paciente que recibe SEGLUROMET, el paciente debe ser observado de cerca para mantener un control glucémico adecuado.

Gliburida

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la co-administración de metformina y gliburida no resultó en cambio alguno en la farmacocinética o en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el área bajo la curva (AUC) y la concentración pico ($C_{máx}$) de gliburida, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos hicieron que la significancia clínica de esta interacción fuera incierta.

Furosemida

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la co-administración. La furosemida incrementó la $C_{máx}$ plasmática y sanguínea de metformina en 22% y el AUC sanguínea en 15%, sin cambio significativo alguno en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la $C_{máx}$ y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin cambio significativo alguno en la depuración renal de furosemida. No existe información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida con la co-administración crónica.

Nifedipina

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la co-administración de nifedipina aumentó la $C_{máx}$ y el AUC plasmáticos de metformina 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El $T_{máx}$ y la vida media permanecieron sin cambios. Parece que la nifedipina mejora la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) que son eliminados mediante secreción tubular renal tienen teóricamente el potencial de interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina ha sido observada en voluntarios sanos normales tanto en estudios de interacción farmacológica de metformina-cimetidina de dosis única y múltiple, con un aumento del 60% en las concentraciones pico de metformina en plasma y sangre total y un aumento del 40% en el AUC plasmática y en sangre total de metformina. No hubo cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo efecto en la farmacocinética de cimetidina. Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente y el ajuste de la dosis de SEGLUROMET, y/o el fármaco de interferencia en pacientes que tomen medicamentos catiónicos que son secretados a través del sistema de secreción tubular renal proximal.

Otros

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se co-administraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina se encuentra ligada de forma despreciable a las proteínas plasmáticas y por esto, tiene menor probabilidad de interactuar con fármacos altamente ligados a proteínas tales como salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que están extensamente ligadas a proteínas séricas.

6.3 Ertugliflozina - Interferencia con Pruebas de Laboratorio *Prueba Positiva de Glucosa en Orina*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contengan un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

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

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

7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**7.1 Embarazo*****SEGLUROMET***

No existen estudios adecuados y bien controlados de SEGLUROMET o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Con base en los resultados de estudios en animales, ertugliflozina puede afectar el desarrollo y maduración renales. Como medida precautoria, es preferible evitar el uso de SEGLUROMET durante el embarazo; considere tratamientos alternos apropiados.

Ertugliflozina

En estudios en animales, la ertugliflozina no afectó de forma adversa los desenlaces de desarrollo en ratas y conejos a exposiciones maternas que fueron 239 y 1,069 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis clínica máxima de 15 mg/día, con base en el AUC. A una dosis tóxica materna en ratas (250 mg/kg/día), se observaron una menor viabilidad fetal y una mayor incidencia de una malformación visceral a una exposición materna que fue 510 veces la dosis clínica máxima de 15 mg. Cuando se administró ertugliflozina a ratas jóvenes desde el día post-nacimiento (PND, por *post-natal day*) 21 al PND 90, un periodo de desarrollo renal que corresponde al segundo y tercer trimestres del embarazo humano, se observaron aumento del peso de los riñones, dilatación de la pelvis y túbulos renales y mineralización renal, a una exposición 13 veces la dosis clínica máxima de 15 mg/día, con base en el AUC.

Metformina clorhidrato

La metformina no afectó de forma adversa los desenlaces de desarrollo cuando se administró a ratas y conejas a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis humana máxima recomendada de 2,000 mg con base en comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

7.2 Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de ertugliflozina en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado, o los efectos en la producción de leche. La metformina está presente en la leche materna humana. Ertugliflozina y metformina están presentes en la leche de ratas lactantes.

Como la maduración del riñón humano ocurre *in utero* y durante los primeros 2 años de vida cuando puede ocurrir la exposición a través de la lactancia, puede haber riesgo para el riñón humano en desarrollo, con base en información con ertugliflozina. [ver 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.1)]

Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes no se recomienda SEGLUROMET durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

7.3 Uso Pediátrico

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

7.4 Uso Geriátrico

SEGLUROMET

Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de tener una disminución en su función renal. Debido a que las anomalías en la función renal pueden ocurrir después de iniciar ertugliflozina, y a que se sabe que la metformina es excretada de manera importante por los riñones, se debe tener cuidado en la selección de dosis en las personas de edad avanzada. Puede ser útil evaluar la función renal en estos pacientes antes de iniciar la dosificación y después de forma periódica. [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2) y 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1, 5.4).]

Ertugliflozina

No se recomienda ajustar la dosis de ertugliflozina con base en la edad. A lo largo del programa clínico, un total de 876 (25.7%) pacientes tratados con ertugliflozina tenían 65 años o más, y 152 (4.5%) pacientes tratados con ertugliflozina tenían 75 años de edad o más. Los pacientes de 65 años o más tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen en comparación con pacientes más jóvenes; se reportaron eventos en 2.2%, 2.6% y 1.1% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y el comparador, respectivamente [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.2) y 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)]. Se espera que SEGLUROMET tenga una menor eficacia en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal [ver 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.5)].

Metformina clorhidrato

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron números suficientes de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser realizada cuidadosamente, iniciando usualmente en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica y el riesgo más alto de acidosis láctica. Evalúe la función renal más frecuentemente en pacientes de edad avanzada. [Ver 4. CONTRAINDICACIONES y 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1).]

7.5 Insuficiencia Renal

Ertugliflozina

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada se evaluaron la eficacia y seguridad de ertugliflozina. En este estudio, 202 pacientes expuestos a ertugliflozina tuvieron una eGFR entre 45 y 60 mL/min/1.73 m² y 111 pacientes expuestos a ertugliflozina tuvieron una eGFR entre 30 y 45 mL/min/1.73 m². La eficacia reductora de glucosa de ertugliflozina disminuyó en pacientes con empeoramiento de la función renal. En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con ertugliflozina tuvieron incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR, así como mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la función renal y la depleción de volumen [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2), 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4), y 8. REACCIONES ADVERSAS (8.1)].

No se han establecido la eficacia y seguridad de ertugliflozina en pacientes con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés, *end-stage renal disease*) o que reciben diálisis. No se espera que ertugliflozina sea efectiva en estas poblaciones de pacientes.

Metformina clorhidrato

La metformina se excreta de manera importante por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformina y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

acidosis láctica incrementa con el grado de insuficiencia renal. SEGLUROMET está contraindicada en insuficiencia renal grave, pacientes con una eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m².

7.6 Insuficiencia Hepática

El uso de metformina en pacientes con insuficiencia hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. No se recomienda SEGLUROMET en pacientes con insuficiencia hepática [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1)].

8. REACCIONES ADVERSAS

8.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Ertugliflozina y Metformina

La seguridad de ertugliflozina y metformina administradas de forma concomitante ha sido evaluada en 1,083 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en un conjunto de dos estudios controlados con placebo: como terapia de adición de ertugliflozina a metformina y como terapia de adición de ertugliflozina a sitagliptina y metformina [ver 10. ESTUDIOS CLÍNICOS]. La incidencia y tipo de reacciones adversas en estos dos estudios fueron similares a las reacciones adversas observadas con ertugliflozina. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el conjunto de estos dos estudios controlados con placebo que incluyeron metformina, con relación a los tres estudios controlados con placebo con ertugliflozina (ver a continuación).

Ertugliflozina

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo, de 26 semanas de duración. La ertugliflozina se utilizó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios [ver 10. ESTUDIOS CLÍNICOS]. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a ertugliflozina con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de ertugliflozina (N=519), 15 mg de ertugliflozina (N=510), o placebo (N=515) una vez al día.

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

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

Reacción Adversa por Clase de Órganos y Sistema Corporal	Ertugliflozina 5 mg %	Ertugliflozina 15 mg %	Placebo %
	N = 519	N = 510	N = 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	9.1	12.2	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	3.7	4.2	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.7	2.4	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			
Prurito vulvovaginal	1.0	1.2	0.2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed [§]	1.3	1.0	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de ertugliflozina (N=252), 15 mg de ertugliflozina (N=245).

[†] Incluye: balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital, e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de ertugliflozina (N=267), 15 mg de ertugliflozina (N=265).

[‡] Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

[§] Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

La ertugliflozina ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (por ejemplo deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión, e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con ertugliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0%, y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. La ertugliflozina también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.2) y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.4, 7.5)].

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con ertugliflozina y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.3)].

Deterioro de la Función Renal

El uso de ertugliflozina se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con ertugliflozina [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4) y 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (7.4, 7.5)].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida, y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Agrupación de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510 0.82	N = 502 0.82	N = 508 0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519 88.2	N = 510 89.0	N = 515 89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490 0.03	N = 484 0.03	N = 489 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 499 -2.7	N = 492 -3.1	N = 496 -0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465 0.00	N = 454 0.01	N = 442 -0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 472 0.5	N = 461 -0.6	N = 448 0.7
		Estudio de 52 Semanas Versus Glimepirida		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Glimepirida
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430 0.81	N = 429 0.82	N = 427 0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 448 88.3	N = 440 86.7	N = 437 86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416 0.02	N = 412 0.02	N = 418 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 434 -1.9	N = 423 -2.4	N = 428 -0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343 0.00	N = 353 0.00	N = 354 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 357 0.7	N = 362 0.7	N = 364 0.1
		Estudio en Insuficiencia Renal Moderada de 52 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 158 1.38	N = 155 1.37	N = 154 1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
Cambio a la		N = 153	N = 149	N = 145

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Semana 6	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26		N = 136	N = 127	N = 125
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
Cambio a la Semana 52*	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0
		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
Post-tratamiento (Cambio a la Semana 54)*	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-1.2	0.2
		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

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

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

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia grave se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo la documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando SEGLUROMET se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.5)].

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

Monoterapia (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N=156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 207)	Ertugliflozina 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de Adición Combinada con Metformina (52 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 448)	Ertugliflozina 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 250)	Ertugliflozina 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En combinación con Insulina y/o un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 148)	Ertugliflozina 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Grave [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor de o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia graves: asistencia requerida, pérdida de conocimiento, o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en 9.1%, 12.2%, y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente. [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.6)]

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en 3.7%, 4.2%, y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones ocurrieron de forma más común en hombres no circuncidados. En varones, ocurrieron discontinuaciones debidas a infecciones micóticas genitales en 0.2% y 0% de los pacientes tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión. [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.6)]

Metformina

Las reacciones adversas establecidas más comunes (incidencia de 5% o mayor) debidas al inicio del tratamiento con metformina son diarrea, náusea, vómito, flatulencia, malestar abdominal, indigestión, astenia, y cefalea.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de vitamina B₁₂, que puede resultar muy rara vez en deficiencia de vitamina B₁₂ clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica) [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.7)].

Pruebas de Laboratorio

Ertugliflozina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)**

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con ertugliflozina. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de ertugliflozina y 15 mg de ertugliflozina, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de ertugliflozina, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de ertugliflozina, y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4%, y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

9. SOBREDOSIS**SEGLUROMET**

En caso de una sobredosis con SEGLUROMET, utilice las medidas de apoyo usuales (por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico e instituir tratamiento de soporte) como lo indique el estado clínico del paciente.

Ertugliflozina

No se ha estudiado la extracción de ertugliflozina mediante hemodiálisis.

Metformina clorhidrato

Ha ocurrido sobredosis de metformina clorhidrato, incluyendo la ingestión de cantidades mayores a 50 g. Se reportó hipoglucemia en aproximadamente 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con metformina clorhidrato. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.1)]. La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para la remoción de fármaco acumulado de pacientes en quienes se sospeche de sobredosis con metformina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

10. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han estudiado la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina en 4 estudios clínicos Fase 3 multi-céntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y comparador activo, que incluyeron 3,643 pacientes con diabetes tipo 2. Estos estudios incluyeron Blancos, Hispanos, Negros, Asiáticos, y otros grupos raciales y étnicos, y pacientes con un rango de edad de 21 a 86 años.

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

En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con ertugliflozina en combinación con metformina, la mejoría en HbA1c fue generalmente similar entre los sub-grupos definidos por edad, sexo, raza, región geográfica, BMI (*body mass index*, por sus siglas en inglés) basal, y duración de la diabetes mellitus tipo 2.

Ertugliflozina como Terapia de Adición Combinada a Metformina

Un total de 621 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con monoterapia con metformina ($\geq 1,500$ mg/día) participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multi-céntrico, de 26 semanas y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Los pacientes fueron aleatorizados a 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, o placebo, administrados una vez al día en adición a la continuación de la terapia de base con metformina.

En la Semana 26, el tratamiento con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina al día proporcionó mejorías estadísticamente significativas en HbA1c, FPG, y peso corporal en comparación con placebo. El tratamiento con 5 mg o 15 mg ertugliflozina al día proporcionó una mejoría estadísticamente significativa en la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con placebo. La ertugliflozina también resultó en una mayor proporción de pacientes que lograron una HbA1c $< 7\%$ en comparación con placebo (ver Tabla 4 y Figura 1).

Tabla 4: Resultados a la Semana 26 de un Estudio Controlado con Placebo para Ertugliflozina Utilizada en Combinación con Metformina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Basal (promedio)	8.1	8.1	8.2
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-0.7	-0.9	-0.0
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)	-0.9 [‡] (-1.1, -0.7)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c $< 7\%$	73 (35.3) [§]	82 (40.0) [§]	33 (15.8)
FPG (mg/dL)	N = 207	N = 205	N = 209
Basal (promedio)	168.1	167.9	169.1
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-27.5	-39.1	-0.8
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-26.7 [‡] (-32.9, -20.5)	-38.3 [‡] (-44.5, -32.0)	
Peso corporal (kg)	N = 207	N = 205	N = 209

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Basal (promedio)	84.9	85.3	84.5
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-3.0	-2.9	-1.3
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-1.7 [‡] (-2.2, -1.1)	-1.6 [‡] (-2.2, -1.0)	
Presión Arterial Sistólica	N = 207	N = 204	N = 209
Basal (promedio)	130.5	130.2	129.3
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-4.4	-5.2	-0.7
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-3.7 [¶] (-6.0, -1.4)	-4.5 [‡] (-6.8, -2.2)	
Presión Arterial Diastólica	N = 207	N = 204	N = 209
Basal (promedio)	78.4	78.1	77.4
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-1.6	-2.2	0.2
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-1.8 [¶] (-3.2, -0.4)	-2.4 [‡] (-3.9, -1.0)	

* N incluye todos los pacientes aleatorizados, tratados, que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

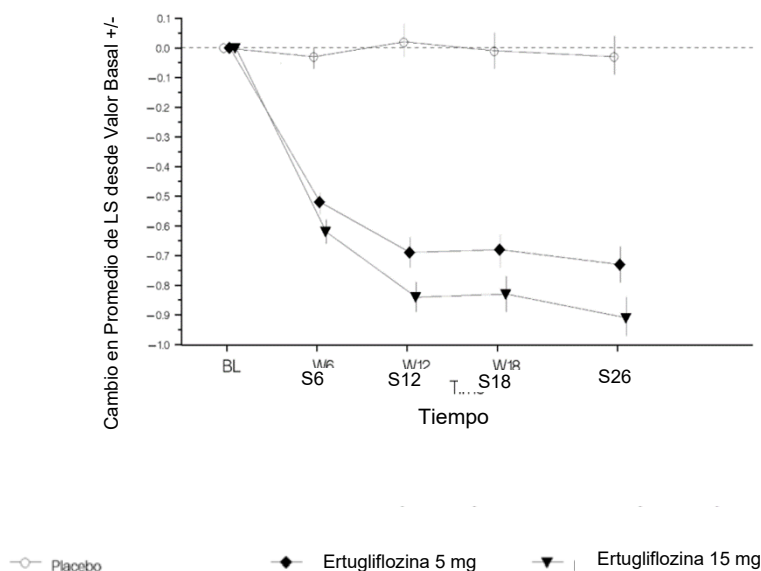
[†] Promedios de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, medicamento hipoglucemiante previo (monoterapia con metformina o metformina + otro AHA), eGFR basal (continua), estrato de aleatorización por estatus de menopausia (hombres, mujeres pre-menopáusicas, mujeres peri-menopáusicas o <3 años post-menopausia, mujeres con ≥3 años post-menopausia) e interacción de tiempo por tratamiento.

[‡] p ≤0.001 comparado con placebo.

[§] p ≤0.001 comparado con placebo (con base en comparaciones de razones de momios ajustadas a partir de un modelo de regresión logística utilizando imputación múltiple para valores de datos faltantes).

[¶] p <0.05 comparado con placebo.

Figura 1: Cambio en HbA1c (%) a través del Tiempo en un Estudio de 26 Semanas Controlado con Placebo para Ertugliflozina Utilizada en Combinación con Metformina*



* Con base en el análisis de la población completa, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados y tratados, con al menos una medición de HbA1c.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Un total de 1,233 pacientes con diabetes tipo 2 participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas y controlado con activo, para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina en comparación con los componentes individuales. Los pacientes con diabetes tipo 2, controlada de forma inadecuada con monoterapia con metformina ($\geq 1,500$ mg/día) fueron aleatorizados a uno de cinco brazos de tratamiento activo: 5 mg o 15 mg de ertugliflozina, 100 mg de sitagliptina, o 100 mg de sitagliptina en combinación con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina administrados una vez al día en adición a la continuación del tratamiento de base con metformina.

En la Semana 26, 5 mg o 15 mg de ertugliflozina utilizados en combinación con 100 mg de sitagliptina proporcionaron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1c y FPG en comparación con los componentes individuales (ver Tabla 5). Más pacientes que recibieron 5 mg o 15 mg de ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina alcanzaron una HbA1c $< 7\%$ en comparación con los componentes individuales. El tratamiento con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina también resultó en una reducción estadísticamente significativa del peso corporal y la presión arterial sistólica, en comparación con 100 mg de sitagliptina.

Tabla 5: Resultados a la Semana 26 de un Estudio Factorial con Ertugliflozina y Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina en Comparación con los Componentes Individuales Solos*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina 100 mg	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Basal (promedio)	8.6	8.6	8.5	8.6	8.6
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-1.0	-1.1	-1.1	-1.5	-1.5
Diferencia de Sitagliptina Ertugliflozina 5 mg				-0.4 [‡] (-0.6, -0.3) -0.5 [‡] (-0.6, -0.3)	-0.5 [‡] (-0.6, -0.3)
Ertugliflozina 15 mg (promedio de LS [†] , IC del 95%)					-0.4 [‡] (-0.6, -0.3)
Pacientes [N (%)] con HbA1c $< 7\%$	66 (26.4)	79 (31.9)	81 (32.8)	127 [§] (52.3)	120 [§] (49.2)
FPG (mg/dL)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Basal (promedio)	184.1	179.5	177.4	183.8	177.2
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-35.7	-36.9	-25.6	-44.0	-48.7
Diferencia de Sitagliptina Ertugliflozina 5 mg Ertugliflozina 15 mg (promedio de LS [†] , IC del 95%)				-18.4 [‡] (-24.0, -12.8) -8.2 [¶] (-13.8, -2.7)	-23.1 [‡] (-28.8, -17.5) -11.8 [‡] (-17.3, -6.2)
Peso Corporal (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Basal (promedio)	88.6	88.0	89.8	89.5	87.5
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-2.7	-3.7	-0.7	-2.5	-2.9

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Diferencia de Sitagliptina (promedio de LS [†] , IC del 95%)				-1.8 [‡] (-2.5, -1.2)	-2.3 [‡] (-2.9, -1.6)
Presión Arterial Sistólica	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Basal (promedio)	129.7	128.9	128.3	130.2	129.1
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-3.9	-3.7	-0.7	-3.4	-3.7
Diferencia de Sitagliptina (promedio de LS [†] , IC del 95%)				-2.8 [¶] (-4.7, -0.8)	-3.0 [¶] (-4.9, -1.1)

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de resultado.

[†] Promedios de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, eGFR basal e interacción de tiempo por tratamiento.

[‡] p<0.001 en comparación con el grupo control.

[§] p<0.001 en comparación con la dosis correspondiente de ertugliflozina o sitagliptina (con base en comparaciones de razones de momios ajustadas a partir de un modelo de regresión logística utilizando imputación múltiple para valores de datos faltantes).

[¶] p≤0.005 en comparación al grupo control.

ertugliflozina como Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina

Un total de 463 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con metformina (≥1,500 mg/día) y 100 mg de sitagliptina una vez al día participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas de duración y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina. Los pacientes fueron aleatorizados a 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, o placebo administrados una vez al día además de la continuación del tratamiento de base con metformina y sitagliptina.

En la Semana 26, el tratamiento con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina al día proporcionó mejorías estadísticamente significativas en HbA1c, FPG, peso corporal y presión arterial sistólica en comparación con placebo. La ertugliflozina también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7% en comparación con placebo (ver Tabla 6).

Tabla 6: Resultados a la Semana 26 de un Estudio de Adición de Ertugliflozina en Combinación con Metformina y Sitagliptina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Basal (promedio)	8.1	8.0	8.0
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-0.8	-0.9	-0.1
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , 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)
FPG (mg/dL)	N = 156	N = 153	N = 153
Basal (promedio)	167.7	171.7	169.6
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-26.9	-33.0	-1.8
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-25.2 [‡] (-32.8, -17.5)	-31.3 [‡] (-38.9, -23.7)	
Peso corporal (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Basal (promedio)	87.6	86.6	86.5
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-3.3	-3.0	-1.3
Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-2.0 [‡] (-2.6, -1.4)	-1.7 [‡] (-2.3, -1.1)	
Presión Arterial Sistólica	N = 156	N = 153	N = 153
Basal (promedio)	132.1	131.6	130.2
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-3.8	-4.8	-0.9

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Diferencia vs placebo (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-2.9 [§] (-5.4, -0.5)	-3.9 [§] (-6.4, -1.5)	
--	--------------------------------	--------------------------------	--

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

† Promedios de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, medicamento hipoglucemiante previo.

‡ p<0.001 en comparación con placebo.

§ p<0.05 en comparación con placebo.

Estudio Controlado con Activo de Ertugliflozina contra Glimpirida como Terapia de Adición Combinada con Metformina

Un total de 1,326 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con monoterapia con metformina participó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multi-céntrico, de 52 semanas y controlado con comparador activo, para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Estos pacientes, que estaban recibiendo monoterapia con metformina ($\geq 1,500$ mg/día), fueron aleatorizados a 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, o glimepirida administrados una vez al día en adición a la continuación del tratamiento de base con metformina. La glimepirida fue iniciada a 1 mg/día y titulada hasta una dosis máxima de 6 u 8 mg/día (dependiendo de la dosis máxima aprobada en cada país) o una dosis máxima tolerada y se tituló de manera descendente para evitar o manejar la hipoglucemia. La dosis diaria promedio de glimepirida fue de 3.0 mg.

En la Semana 52, 5 mg y 15 mg de ertugliflozina proporcionaron reducciones similares en HbA1c desde el nivel basal en comparación con glimepirida, cuando se añadió al tratamiento con metformina. Ertugliflozina de 15 mg fue no inferior a glimepirida después de 52 semanas de tratamiento. En la Semana 52, 15 mg de ertugliflozina resultaron en una diferencia estadísticamente significativa en el cambio del peso corporal desde el nivel basal en comparación con glimepirida (-3.4 kg para 15 mg de ertugliflozina vs. +0.9 kg para glimepirida; diferencia del tratamiento -4.3 kg; p<0.001). (Ver Tabla 7 y Figura 2.)

Tabla 7. Resultados a la Semana 52 de un Estudio Controlado con Activo para Comparar Ertugliflozina con Glimpirida como Terapia de Adición en Pacientes Controlados de Forma Inadecuada con Metformina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Glimpirida
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Basal (promedio)	7.8	7.8	7.8
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-0.6	-0.6	-0.7
Diferencia vs. glimepirida (promedio de LS [†] , IC del 95%)	0.2 (0.1, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0, 0.2)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7%	154 (34.4)	167 (38.0)	190 (43.5)
Peso Corporal (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Basal (promedio)	87.9	85.6	86.8
Cambio desde valor basal (promedio de LS [†])	-3.0	-3.4	0.9
Diferencia vs. glimepirida (promedio de LS [†] , IC del 95%)	-3.9 (-4.4, -3.4)	-4.3 [§] (-4.8, -3.8)	

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron al menos una medición de la variable de desenlace.

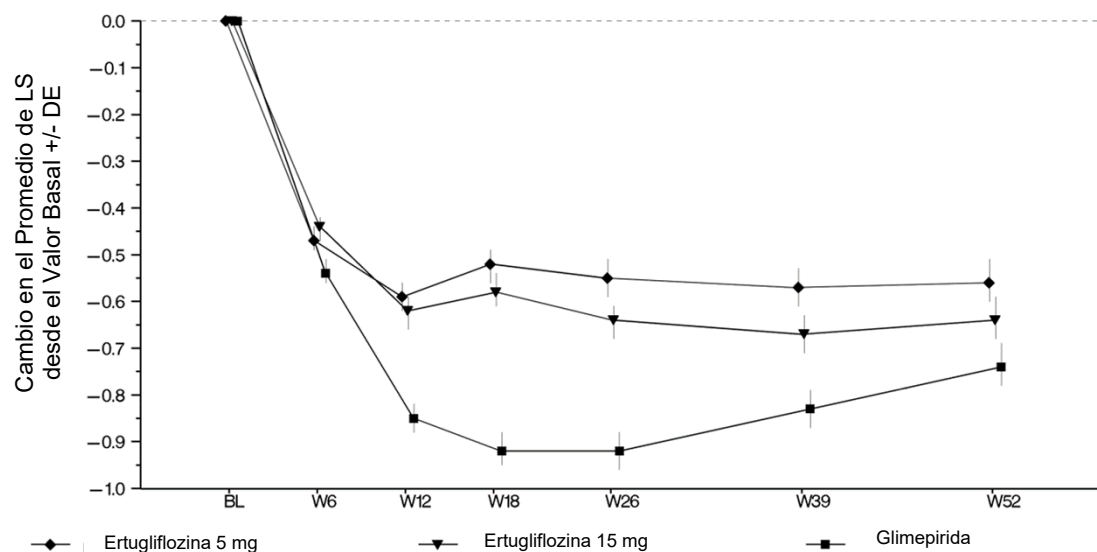
† Promedio de mínimos cuadrados ajustados para tratamiento, tiempo, medicamento hipoglucemiante previo (monoterapia o terapia dual), eGFR basal (continua) e interacción de tiempo por tratamiento. El tiempo fue tratado como una variable categórica.

‡ Se declara la no inferioridad cuando el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% de dos colas para la diferencia promedio es menor a 0.3%.

§ p<0.001 en comparación con glimepirida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Figura 2: Cambio en HbA1c (%) a través del Tiempo en un Estudio Controlado con Activo Comparando Ertugliflozina con Glimepirida como Terapia de Adición en Pacientes Controlados Inadecuadamente con Metformina*



* Con base en el análisis de la población completa, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados, tratados, con al menos una medición de HbA1c.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Clase Terapéutica

Una combinación de un inhibidor de SGLT2 y un miembro de la clase de las biguanidas.

11.2 Mecanismo de Acción

SEGLUROMET

SEGLUROMET combina dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2, y metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas.

Ertugliflozina

SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular de regreso a la circulación. Ertugliflozina es un inhibidor de SGLT2. Al inhibir al SGLT2, la ertugliflozina reduce la reabsorción renal de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal de glucosa, por lo tanto, aumenta la excreción urinaria de glucosa.

Metformina clorhidrato

La metformina es un agente hipoglucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática basal como post-prandial. Sus mecanismos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

acción farmacológicas son diferentes de otras clases de agentes hipoglucemiantes orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina aumentando la captación y utilización periféricas de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia ni en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales, [ver 6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (6.2)] y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambio en tanto que los niveles de insulina en ayuno y la respuesta a la insulina plasmática a lo largo del día pueden realmente disminuir.

11.3 Farmacodinamia

Ertugliflozina

Excreción Urinaria de Glucosa y Volumen Urinario

En sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se observaron incrementos dependientes de la dosis en la cantidad de glucosa excretada en orina después de la administración de dosis únicas y múltiples de ertugliflozina. El modelo de dosis-respuesta indica que 5 mg y 15 mg de ertugliflozina resultan en una excreción urinaria de glucosa (UGE, por sus siglas en inglés, *urinary glucose excretion*) casi máxima, proporcionando la dosis de 15 mg una UGE incrementalmente mayor en relación a la dosis de 5 mg. La mejoría en la UGE se mantiene después de la administración de dosis múltiples. La UGE con ertugliflozina también resulta en incrementos en el volumen urinario.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con comparador activo y cruzado, 42 sujetos sanos recibieron una dosis supra-terapéutica oral única de 100 mg de ertugliflozina (6.7 veces la dosis máxima recomendada), moxifloxacino, y placebo. No se observó incremento en el intervalo QTc con 100 mg de ertugliflozina.

11.4 Farmacocinética

Introducción General

SEGLUROMET

Se ha demostrado que SEGLUROMET es bioequivalente a la co-administración de dosis correspondientes de tabletas de ertugliflozina y metformina.

Ertugliflozina

La farmacocinética de ertugliflozina es similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Los valores promedio del AUC y de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) plasmáticos en estado estable fueron 398 ng•hr/mL y 81.3 ng/mL, respectivamente, con 5 mg de ertugliflozina una vez al día, y 1,193 ng•hr/mL y 268 ng/mL, respectivamente, con 15 mg de ertugliflozina una vez al día. El estado estable se alcanza después de 4 a 6 días de la dosificación una vez al día con ertugliflozina. Ertugliflozina no exhibe una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta un 10-40% después de dosificación múltiple.

Absorción

SEGLUROMET

Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ertugliflozina y metformina cuando se administraron como tabletas de SEGLUROMET son comparables a lo reportado para las tabletas individuales. El alimento no tuvo efecto significativo en el AUC_{inf} de ertugliflozina o metformina, pero redujo la $C_{m\acute{a}x}$ promedio de ertugliflozina en aproximadamente 41% y la $C_{m\acute{a}x}$ de metformina en aproximadamente 29% en comparación a la condición de ayuno.

Ertugliflozina

Después de la administración oral de una dosis única de 5 mg y 15 mg de ertugliflozina, las concentraciones plasmáticas pico (mediana de $T_{m\acute{a}x}$) de ertugliflozina se presentan 1 hora después de la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

dosis en condiciones de ayuno. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC plasmáticos de ertugliflozina incrementan de forma proporcional a la dosis después de dosis únicas de 0.5 mg a 300 mg y después de dosis múltiples de 1 mg a 100 mg. La biodisponibilidad oral absoluta de ertugliflozina después de la administración de una dosis de 15 mg es de aproximadamente 100%.

La administración de ertugliflozina con una comida rica en grasas y en calorías disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ de ertugliflozina en 29% y prolonga la $T_{m\acute{a}x}$ en 1 hora, pero no altera el AUC en comparación con el estado de ayuno. El efecto observado de los alimentos en la farmacocinética de ertugliflozina no se considera clínicamente relevante, y la ertugliflozina puede ser administrada con o sin alimentos. En estudios clínicos fase 3, la ertugliflozina fue administrada independientemente de los alimentos.

Metformina clorhidrato

La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg de metformina clorhidrato administrada bajo condiciones de ayuno es aproximadamente del 50-60%. Los estudios que utilizaron dosis orales únicas de tabletas de metformina clorhidrato de 500 mg a 1,500 mg, y de 850 mg a 2,550 mg, indican que existe una falta de proporcionalidad con las dosis crecientes, lo que se debe a una menor absorción en vez de a una alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen la tasa de y retrasan ligeramente la absorción de metformina, según lo demostrado por una menor concentración ($C_{m\acute{a}x}$) pico plasmática promedio de aproximadamente 40%, un área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC) 25% menor, y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta la concentración plasmática pico ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración de una sola tableta de 850 mg de metformina con alimentos, en comparación con una tableta de la misma concentración administrada en ayuno. Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones.

Distribución***Ertugliflozina***

El volumen de distribución promedio en estado estable de ertugliflozina después de una dosis intravenosa es de 85.5 L. La unión a proteínas plasmáticas de ertugliflozina es de 93.6% y es independiente de las concentraciones plasmáticas de ertugliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se altera de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La relación de la concentración sangre-a-plasma de ertugliflozina es de 0.66.

Metformina clorhidrato.

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina después de dosis orales únicas de tabletas de 850 mg de metformina clorhidrato promedió 654 ± 358 L. La metformina se une de manera despreciable a las proteínas plasmáticas, en contraste con las sulfonilureas, que se unen en más del 90% a las proteínas. La metformina se reparte en los eritrocitos, más probablemente como una función del tiempo. A dosis clínicas y esquemas de dosificación usuales de tabletas de metformina clorhidrato, las concentraciones plasmáticas en estado estable de metformina se alcanzan dentro de 24-48 horas y son generalmente <1 mcg/mL. Durante estudios clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron 5 mcg/mL, incluso a dosis máximas.

Metabolismo***Ertugliflozina***

El metabolismo es el principal mecanismo de depuración de ertugliflozina. La principal vía metabólica de ertugliflozina es la O-glucuronidación mediada por UGT1A9 y UGT2B7 a dos glucurónidos que son

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

farmacológicamente inactivos a concentraciones clínicamente relevantes. El metabolismo mediado por CYP (oxidativo) de ertugliflozina es mínimo (12%).

Metformina clorhidrato

Estudios de dosis intravenosas únicas en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta sin cambio en la orina y no experimenta metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

Eliminación***Ertugliflozina***

La depuración plasmática sistémica promedio después de una dosis intravenosa de 100 µg fue de 11.2 L/h. La vida media de eliminación promedio en pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal se estimó en 16.6 horas con base en el análisis farmacocinético poblacional. Después de la administración oral de una solución de [¹⁴C]-ertugliflozina a sujetos sanos, aproximadamente 40.9% y 50.2% de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó en heces y orina, respectivamente. Sólo el 1.5% de la dosis administrada se excretó como ertugliflozina sin cambio en la orina y 33.8% como ertugliflozina sin cambio en las heces, lo que probablemente se debe a la excreción biliar de los metabolitos glucurónidos y la hidrólisis subsecuente al medicamento original.

Metformina clorhidrato

La depuración renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la ruta principal de eliminación de la metformina. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido es eliminado a través de la vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones Especiales***Insuficiencia Renal******SEGLUROMET***

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de ertugliflozina y metformina después de la administración de SEGLUROMET en pacientes con insuficiencia renal [ver 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2)].

Ertugliflozina

En un estudio de farmacología clínica de Fase 1 en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por la eGFR), después de la administración de una dosis única de 15 mg de ertugliflozina, los incrementos promedio en el AUC de ertugliflozina fueron ≤1.7 veces, en comparación con sujetos con función renal normal. Estos incrementos en el AUC de ertugliflozina no se consideran clínicamente relevantes. No hubo diferencias clínicamente significativas en los valores de C_{máx} de ertugliflozina entre los diferentes grupos de función renal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas disminuyó conforme aumentó la gravedad de la insuficiencia renal [ver 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.4)]. La unión de ertugliflozina a proteínas plasmáticas no se vio afectada en pacientes con insuficiencia renal.

Metformina clorhidrato

En pacientes con disminución de la función renal (basada en la eGFR medida), la vida media plasmática y sanguínea de metformina se prolonga y la depuración renal disminuye en proporción a la disminución de la eGFR [ver 4. CONTRAINDICACIONES y 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (51)].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

*Insuficiencia Hepática*Ertugliflozina

La insuficiencia hepática moderada (con base en la clasificación de Child-Pugh) no resultó en un incremento en la exposición de ertugliflozina. El AUC de ertugliflozina disminuyó aproximadamente 13%, y la $C_{\text{máx}}$ disminuyó aproximadamente 21% en comparación con sujetos con función hepática normal. Esta disminución en la exposición a ertugliflozina no se considera clínicamente significativa. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh (grave). La unión de ertugliflozina a proteínas plasmáticas no se vio afectada en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Metformina clorhidrato

No se han realizado estudios de farmacocinética con metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Pediátrica

No se han realizado estudios con SEGLUROMET en pacientes pediátricos.

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

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, la edad, peso corporal, género y raza no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ertugliflozina.

Metformina clorhidrato

Información limitada a partir de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos sanos de edad avanzada sugiere que la depuración plasmática total de metformina se encuentra disminuida, la vida media prolongada, y la $C_{\text{máx}}$ está incrementada, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de esta información, parece ser que el cambio en la farmacocinética de metformina con la edad se debe principalmente a un cambio en la función renal.

Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difieren significativamente entre sujetos normales y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizan de acuerdo al género. De forma similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante de metformina fue comparable en hombres y mujeres.

No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformina de acuerdo a la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante fue comparable en la población Blanca (n=249), Negra (n=51), e Hispana (n=24).

11.5 Estudios de Interacciones Farmacológicas**SEGLUROMET**

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacciones farmacológicas con SEGLUROMET; sin embargo, dichos estudios se han realizado con ertugliflozina y metformina, los componentes individuales de SEGLUROMET.

Ertugliflozina*Evaluación In Vitro de Interacciones Farmacológicas*

En estudios *in vitro*, ertugliflozina y los glucurónidos de ertugliflozina no inhibieron las isoenzimas del CYP450 (CYPs) 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6, o 3A4, y no indujeron los CYPs 1A2, 2B6, o 3A4. La ertugliflozina no fue un inhibidor dependiente del tiempo del CYP3A *in vitro*. La ertugliflozina no inhibió a UGT1A6, 1A9 o 2B7 *in vitro* y fue un inhibidor débil ($IC_{50} >39 \mu\text{M}$) de UGT1A1 y 1A4. Los glucurónidos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUOMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

de ertugliflozina no inhibieron a UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, o 2B7 *in vitro*. En general, es poco probable que ertugliflozina afecte la farmacocinética de fármacos eliminados por estas enzimas. La ertugliflozina es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína-P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés *breast cancer resistance protein*) y no es un sustrato de los transportadores de aniones orgánicos (OAT1, OAT3), transportadores de cationes orgánicos (OCT1, OCT2), o polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3). Ertugliflozina o los glucurónidos de ertugliflozina no inhiben de forma significativa a los transportadores de P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3, o a los polipéptidos transportadores OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes. En general, es poco probable que ertugliflozina afecte la farmacocinética de medicamentos administrados simultáneamente que son sustratos de estos transportadores.

Evaluación In Vivo de Interacciones Farmacológicas

No se recomienda ajustar la dosis de SEGLUOMET cuando se co-administre con medicamentos prescritos comúnmente. La farmacocinética de ertugliflozina fue similar con y sin la co-administración de metformina, glimepirida, sitagliptina y simvastatina en sujetos sanos (ver Figura 3). La co-administración de ertugliflozina con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina una vez al día (un inductor de las enzimas UGT y CYP) resultó en reducciones promedio de aproximadamente 39% y 15% en el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de ertugliflozina, respectivamente, respecto a ertugliflozina administrada sola. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes. La ertugliflozina no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, sitagliptina, y simvastatina cuando se co-administró a sujetos sanos (ver Figura 4).

El modelo de PK basado fisiológicamente (PBPK, por sus siglas en inglés *physiologically-based PK*) sugiere que la co-administración de ácido mefenámico (inhibidor de UGT) puede incrementar el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de ertugliflozina en 1.51 y 1.19 veces, respectivamente. Estos cambios predichos en la exposición no se consideran clínicamente relevantes.

Efectos de Otros Fármacos en la Farmacocinética de Ertugliflozina (ver Figura 3).

En estudios de interacciones farmacológicas se han evaluado los efectos de fármacos co-administrados sobre la farmacocinética de ertugliflozina.

Sitagliptina

La administración de dosis únicas de 100 mg de sitagliptina no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La relación de las medias geométricas (GMR, por sus siglas en inglés *geometric mean ratios*) y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC_{inf} y la $C_{\text{máx}}$ de ertugliflozina en co-administración con sitagliptina versus ertugliflozina sola fueron de 102.27% (99.72%, 104.89%) y 98.18% (91.20%, 105.70%), respectivamente.

Metformina

La administración de dosis únicas de 1,000 mg de metformina no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC_{inf} y la $C_{\text{máx}}$ de ertugliflozina en co-administración con metformina versus ertugliflozina sola fueron 100.34% (97.34%, 103.34%) y 97.14% (88.77%, 106.30%), respectivamente.

Glimepirida

La administración de dosis únicas de 1 mg de glimepirida no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC_{inf} y la $C_{\text{máx}}$ de ertugliflozina en co-administración con glimepirida versus ertugliflozina sola fueron 102.11% (97.19%, 107.27%) y 98.20% (92.17%, 104.63%), respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUOMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

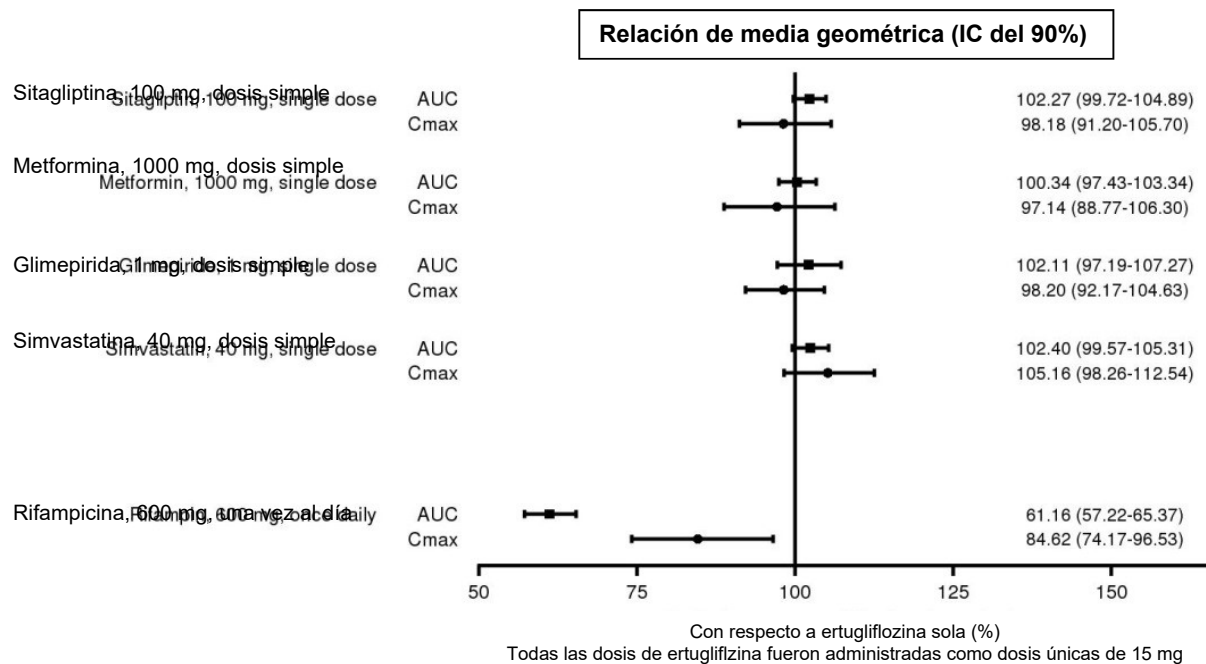
Simvastatina

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

Rifampicina

La administración de dosis múltiples de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 10 días se asoció con una disminución en la exposición de 15 mg de ertugliflozina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC_{inf} y la C_{máx} de ertugliflozina en co-administración con rifampicina versus ertugliflozina sola fueron 61.16% (57.22%, 65.37%) y 84.62% (74.17%, 96.53%), respectivamente.

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Efectos de Ertugliflozina en la Farmacocinética de Otros Fármacos (Ver Figura 4)

En los estudios de interacciones farmacológicas se evaluaron los efectos de ertugliflozina en la farmacocinética de fármacos co-administrados.

Sitagliptina

No se observó un cambio clínicamente significativo en la exposición de sitagliptina después de la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de sitagliptina con 15 mg de ertugliflozina en comparación con sitagliptina sola. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC_{inf} y la $C_{máx.}$ de sitagliptina en co-administración con ertugliflozina versus sitagliptina sola fueron 101.67% (98.40%, 105.04%) y 101.68% (91.56%, 112.80%), respectivamente.

Metformina

No se observó cambio clínicamente significativo en la exposición de metformina después de la administración concomitante de una dosis única de metformina de 1,000 mg con 15 mg de ertugliflozina en comparación a metformina sola. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) para el AUC_{inf} y la $C_{máx.}$ de metformina para la co-administración con ertugliflozina versus metformina sola fueron 100.94% (90.62%, 112.44%) y 94.00% (82.94%, 106.55%), respectivamente.

Glimepirida

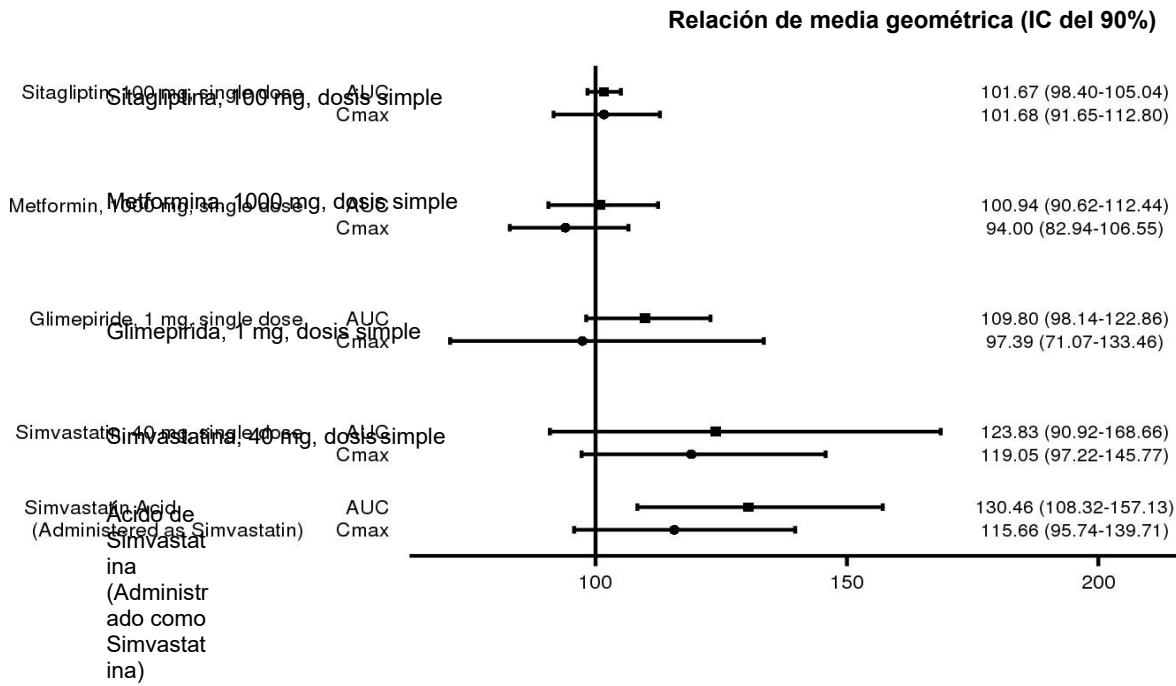
No se observó algún cambio clínicamente significativo en la exposición de glimepirida después de la administración concomitante de una dosis única de 1 mg de glimepirida con 15 mg de ertugliflozina en comparación con glimepirida sola. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC_{inf} y la $C_{máx.}$ de glimepirida en co-administración con ertugliflozina versus glimepirida sola fueron de 109.80% (98.14%, 122.86%) y 97.39% (71.07%, 133.46%), respectivamente.

Simvastatina

La co-administración de una dosis única de 40 mg de simvastatina con una dosis única de 15 mg de ertugliflozina resultó en un pequeño incremento que no fue clínicamente significativo en el AUC_{inf} y la $C_{máx.}$ de simvastatina y ácido de simvastatina. La GMR y el IC del 90% (expresado como porcentajes) del AUC_{inf} y la $C_{máx.}$ de simvastatina en co-administración con ertugliflozina versus simvastatina sola fueron de 123.83% (90.92%, 168.66%) y 119.05% (97.22%, 145.77%), respectivamente. La GMR y el IC del 90% del AUC_{inf} y la $C_{máx.}$ del ácido de simvastatina en co-administración con ertugliflozina versus simvastatina sola fueron 130.46% (108.32%, 157.13%) y 115.66% (95.74%, 139.71%), respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEGLUOMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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



En relación con el medicamento concomitante solo (%)
Todas las dosis de ertugliflozina fueron administradas como dosis únicas de 15 mg

13. NOMBRE DEL FÁRMACO

SEGLUOMET 2.5/1,000
(ertugliflozina 2.5 mg/metformina clorhidrato 1,000 mg)
SEGLUOMET 7.5/1,000
(ertugliflozina 7.5 mg/metformina clorhidrato 1,000 mg)

14. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

15. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

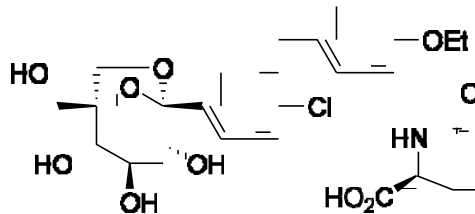
15.1 Química

SEGLUROMET contiene ertugliflozina, un inhibidor de SGLT2, y metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas.

Ertugliflozina

Las tabletas de ertugliflozina contienen ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, la forma aislada del ingrediente activo ertugliflozina. El nombre químico del ácido L-piroglutámico de ertugliflozina es (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol, compuesto con (2S)-5-oxopirrolidina-2-ácido carboxílico. La fórmula molecular es C₂₇H₃₂ClNO₁₀ y el peso molecular es 566.00.

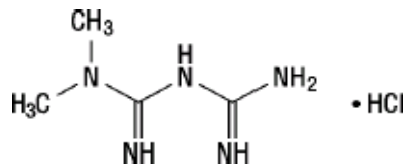
La estructura química es:



El ácido L-piroglutámico de ertugliflozina es un polvo de color blanco a casi blanco que es soluble en alcohol etílico y acetona, ligeramente soluble en acetato de etilo y acetonitrilo y muy ligeramente soluble en agua.

Metformina clorhidrato

El metformina clorhidrato (*clorhidrato de N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida*) no se encuentra relacionado química o farmacológicamente a cualquier otra clase de agentes hipoglucemiantes orales. La fórmula estructural es la siguiente:



La metformina clorhidrato es un compuesto cristalino de color blanco a casi blanco con una fórmula molecular de C₄H₁₁N₅•HCl y un peso molecular de 165.63. La metformina clorhidrato es fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pKa de metformina es 12.4. El pH de una solución acuosa al 1% de metformina clorhidrato es 6.68.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SEGLUROMET 7,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

15.2 Composición

Ingredientes Activos

SEGLUROMET se encuentra disponible para uso oral como comprimidos recubiertos que contienen:

- 3.24 mg de ácido L-piroglutámico de ertugliflozina equivalente a 2.5 mg de ertugliflozina y 1,000 mg de metformina clorhidrato (SEGLUROMET 2.5/1,000)
- 9.71 mg de ácido L-piroglutámico de ertugliflozina equivalente a 7.5 mg de ertugliflozina y 1,000 mg de metformina clorhidrato (SEGLUROMET 7.5/1,000)

Ingredientes Inactivos (Lista de excipientes)

Cada tableta recubierta de SEGLUROMET contiene los siguientes ingredientes inactivos: **(Colocar listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)**

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

15.3 Almacenamiento

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

15.4 Disponibilidad

SEGLUROMET 2.5/1,000 se encuentra disponible en envases con x comprimidos recubiertos

SEGLUROMET 7.5/1,000 se encuentra disponible en envases con x comprimidos recubiertos