

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Steglatro 5 mg comprimidos recubiertos con película
Steglatro 15 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Steglatro 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, equivalente a 5 mg de ertugliflozina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 28 mg de lactosa (como monohidrato).

Steglatro 15 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, equivalente a 15 mg de ertugliflozina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 85 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Steglatro 5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película rosas, de 6,4 x 6,6 mm, de forma triangular, con “701” grabado en una cara y lisos por la otra cara.

Steglatro 15 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película rojos, de 9,0 x 9,4 mm, de forma triangular, con “702” grabado en una cara y lisos por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Steglatro, como complemento a la dieta y al ejercicio, está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus de tipo 2 controlada de forma insuficiente:

- en monoterapia cuando metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos con respecto a las combinaciones de tratamientos, los efectos sobre el control glucémico, los acontecimientos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Cuando ertugliflozina se utiliza en combinación con insulina o un secretagogo de insulina se puede requerir una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

En los pacientes con hipovolemia, se recomienda corregir este cuadro clínico antes de iniciar el tratamiento con ertugliflozina (ver sección 4.4).

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Steglatro y de forma periódica a partir de este momento (ver sección 4.4).

No se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento en los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 45 ml/min/1,73 m² o un aclaramiento de creatinina (CrCl) inferior a 45 ml/min (ver sección 4.4).

En pacientes con una TFGe ≥ 45 a <60 ml/min/1,73 m², Steglatro se debe iniciar con dosis de 5 mg y aumentar a 15 mg según sea necesario para el control de la glucemia.

Dado que la eficacia de ertugliflozina en descender la glucemia es reducida en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave, si se necesita un mayor control glucémico, se debe considerar la adición de otros medicamentos antihiper glucemiantes (ver sección 4.4).

Se debe suspender el tratamiento con Steglatro cuando la TFGe sea de forma persistente inferior a 30 ml/min/1,73 m² o el CrCl sea de forma persistente inferior a 30 ml/min.

No se debe utilizar Steglatro en pacientes con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal terminal (ERT) o en pacientes en diálisis, ya que no hay datos clínicos que respalden la eficacia en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de ertugliflozina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de ertugliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis de ertugliflozina en función de la edad. Se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

No se debe utilizar Steglatro en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en estos pacientes.

Hipotensión/Hipovolemia

Ertugliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede originar una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, después de iniciar el tratamiento con Steglatro se puede producir hipotensión sintomática (ver sección 4.8), sobre todo en pacientes con función renal alterada (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o CrCl inferior a 60 ml/min), en pacientes de edad avanzada (\geq 65 años), en pacientes tratados con diuréticos o pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con Steglatro, se debe evaluar el estado de la volemia y corregirse, si está indicado. Tras el inicio del tratamiento se debe vigilar la aparición de signos y síntomas.

Debido a su mecanismo de acción, ertugliflozina induce una diuresis osmótica y aumenta la creatinina en sangre y disminuye la TFGe. Los aumentos de la creatinina en sangre y las disminuciones de la TFGe fueron mayores en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.8).

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

Cetoacidosis diabética

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

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

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

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos

pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con ertugliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

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

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

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

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

Amputaciones de extremidades inferiores

En un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo, VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*), un ensayo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada, se notificaron amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores (principalmente de los dedos de los pies) con una incidencia del 2 % (0,57 sujetos con acontecimiento por 100 pacientes-año), 2,1 % (0,60 sujetos con acontecimiento por 100 pacientes-año) y 1,6 % (0,47 sujetos con acontecimiento por 100 pacientes-año) en los grupos de ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo. Las tasas de acontecimientos de amputación de extremidades inferiores fueron de 0,75 y 0,96 frente a 0,74 acontecimientos por 100 pacientes-año con ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg frente a placebo, respectivamente. 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 en la diabetes mellitus de tipo 2 con inhibidores del SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes sobre los cuidados preventivos habituales de los pies.

Insuficiencia renal

La eficacia de ertugliflozina en el control glucémico depende de la función renal, de modo que la eficacia glucémica disminuye en pacientes con insuficiencia renal moderada y es probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

No se debe iniciar el tratamiento con Steglatro en pacientes con una TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m² o CrCl inferior a 45 ml/min. Se debe suspender el tratamiento con Steglatro cuando la TFGe sea de forma persistente inferior a 30 ml/min/1,73 m² o el CrCl sea de forma persistente inferior a 30 ml/min, debido a una disminución de la eficacia.

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

- Antes de iniciar el tratamiento con ertugliflozina y de forma periódica durante el tratamiento (ver sección 4.2).
- Con mayor frecuencia en los pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² 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 sección 4.8). Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utilizan en combinación con ertugliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Infecciones micóticas genitales

El tratamiento con ertugliflozina aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. En los ensayos con inhibidores del SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y los varones no circuncidados tuvieron más probabilidades de contraer infecciones micóticas genitales (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ertugliflozina cuando tratemos una pielonefritis o una urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

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

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

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden correr un mayor riesgo de hipovolemia e insuficiencia renal. 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. En un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo, VERTIS CV, la seguridad y la eficacia fueron similares en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Insuficiencia cardíaca

No hay experiencia en ensayos clínicos con ertugliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV de la New York Heart Association (NYHA).

Análisis de orina

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

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

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

Lactosa

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Ertugliflozina puede aumentar el efecto diurético de los diuréticos y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Ertugliflozina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia al utilizarlos en combinación con ertugliflozina (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

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 una uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasa [UGT] y del citocromo P450 [CYP]) disminuye el área bajo la curva de la concentración respecto al tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de ertugliflozina en un 39 % y 15 %, respectivamente. Esta disminución en la exposición no se considera clínicamente significativa y, por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis. No cabe esperar un efecto clínicamente significativo con otros inductores (p. ej., carbamazepina, 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 $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina en un 24 % y 19 %, respectivamente, así como un aumento del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$

del ácido de simvastatina en un 30 % y 16 %, respectivamente. Se desconoce el mecanismo por el cual hay estos pequeños incrementos en la simvastatina y en el ácido de simvastatina, que no se produce a través de la inhibición del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) por ertugliflozina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de ertugliflozina en mujeres embarazadas. Según los resultados de los estudios efectuados en animales, ertugliflozina puede afectar al desarrollo y a la maduración renal (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se debe utilizar Steglatro durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de información relativa de la presencia de ertugliflozina en la leche materna, de los efectos sobre el lactante ni de los efectos sobre la producción de leche. Ertugliflozina está presente en la leche de ratas en periodo de lactancia y causó efectos en las crías de las ratas lactantes. Se observaron efectos relacionados con el fármaco en ratas jóvenes (ver sección 5.3). Dado que la maduración de los riñones humanos tiene lugar de forma intrauterina y durante los dos primeros años de vida, en caso de producirse exposición por la lactancia, no se puede descartar el riesgo para los recién nacidos/niños. No se debe utilizar Steglatro durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de ertugliflozina sobre la fertilidad humana. En los estudios efectuados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ertugliflozina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de hipoglucemia al utilizar Steglatro en combinación con insulina o un secretagogo de insulina y del riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con hipovolemia, como mareo postural (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad y la tolerabilidad de ertugliflozina se evaluaron en 7 ensayos controlados con placebo o con tratamiento activo de referencia con un total de 3 409 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tratados con ertugliflozina 5 mg o 15 mg. Además, la seguridad y la tolerabilidad de ertugliflozina se evaluaron en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada en el ensayo VERTIS CV (ver sección 5.1) con un total de 5 493 pacientes tratados con ertugliflozina 5 mg o 15 mg y una duración media de la exposición de 2,9 años.

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

La evaluación principal de la seguridad se llevó a cabo en un conjunto de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas. En un ensayo se utilizó ertugliflozina en monoterapia y en los otros dos como tratamiento adicional (ver sección 5.1). 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 infecciones del tracto urinario, infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas. De forma rara se produjo una CAD grave (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se encuentran clasificadas según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés), dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las categorías de frecuencia se definen conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas en ensayos clínicos controlados con placebo y con tratamiento activo de referencia y en la experiencia poscomercialización

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

* Ver la sección 4.4.

† 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 colesterol de lipoproteínas de baja densidad (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, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) de 6,2 % y 7,6 % frente a 1,9 %. Las variaciones

porcentuales medias con respecto al inicio para ertugliflozina 5 mg y 15 mg frente a placebo, respectivamente, fueron triglicéridos -3,9 % y -1,7 % frente a 4,5 %.

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

†† La proporción de pacientes que tenían valores de nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) \geq 50 % de elevación y valor > límite superior de la normalidad (LSN) fue numéricamente mayor en el grupo de ertugliflozina 5 mg y mayor en el grupo de 15 mg (7,9 % y 9,8 %, respectivamente) comparado con el grupo placebo (5,1 %).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipovolemia

Ertugliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede originar una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia. En el conjunto de ensayos controlados con placebo, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con hipovolemia (deshidratación, mareo postural, presíncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) fue baja (< 2 %) y no fue especialmente diferente entre los grupos de ertugliflozina y placebo. En los análisis de subgrupos realizados en el conjunto más amplio de ensayos de fase 3, los pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², los pacientes \geq 65 años y los pacientes tratados con diuréticos presentaron una mayor incidencia de hipovolemia en los grupos de ertugliflozina que en el grupo control (ver las secciones 4.2 y 4.4). En los pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², la incidencia fue del 5,1 %, 2,6 % y 0,5 % en los grupos de ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y el grupo control. En los pacientes con una TFGe de 45 a < 60 ml/min/1,73 m², la incidencia fue del 6,4 %, 3,7 % y 0 %, respectivamente.

Hipoglucemia

En el conjunto de ensayos controlados con placebo, la incidencia de hipoglucemia documentada aumentó para ertugliflozina 5 mg y 15 mg (5 % 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 subestudios del ensayo VERTIS CV, cuando se añadió ertugliflozina a insulina con o sin metformina, las incidencias de hipoglucemia documentada fueron del 39,4 %, 38,9 % y 37,5 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. Cuando se añadió ertugliflozina a una sulfonilurea, las incidencias de hipoglucemia fueron del 7,3 %, 9,3 % y 4,2 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. Cuando se añadió ertugliflozina a metformina y una sulfonilurea, las incidencias de hipoglucemia fueron del 20 %, 26,5 % y 14,5 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, 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 4.2, 4.4 y 4.5).

Cetoacidosis diabética

En el ensayo VERTIS CV, se identificó cetoacidosis en 19 pacientes (0,3 %) tratados con ertugliflozina y en 2 pacientes (0,1 %) tratados con placebo. En otros 7 ensayos clínicos de fase 3 en el programa de desarrollo de ertugliflozina, se identificó cetoacidosis en 3 pacientes (0,1 %) tratados con

ertugliflozina y en 0 (0 %) de los pacientes tratados con el tratamiento activo de referencia (ver sección 4.4).

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

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 el ensayo VERTIS CV, el tratamiento con ertugliflozina se asoció con una disminución inicial de la TFGe media (en la semana 6 de -2,7; -3,8 y -0,4 ml/min/1,73 m² en los grupos de ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente) seguido de un retorno al valor basal. A largo plazo, la continuación del tratamiento con ertugliflozina se asoció con una disminución más lenta de la TFGe en comparación con placebo (hasta la semana 260).

En el ensayo VERTIS CV, las incidencias de reacciones adversas relacionadas con el riñón (p. ej., lesión renal aguda, insuficiencia renal, fallo prerrenal agudo) fueron del 4,2 %, 4,3 % y 4,7 % en pacientes tratados con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente en la población total; y fueron del 9,7 %, 10 % y 10,2 % en los pacientes tratados con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo respectivamente en los pacientes con una TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m².

Infecciones micóticas genitales

En el conjunto de tres ensayos clínicos controlados con placebo se produjeron infecciones micóticas genitales femeninas (p. ej., candidiasis genital, infección genital por hongos, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9,1 %, 12 % y 3 % de las mujeres tratadas con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. En las mujeres, se interrumpió el tratamiento por infecciones micóticas genitales en el 0,6 % y 0 % de las tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

En el mismo conjunto se produjeron infecciones micóticas genitales masculinas (p. ej., balanitis por *Candida*, balanopostitis, infección genital, infección genital por hongos) en el 3,7 %, 4,2 % y 0,4 % de los varones tratados con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales masculinas fueron más frecuentes en los varones no circuncidados. En los varones, se interrumpió el tratamiento por micosis genitales en el 0,2 % y 0 % de los tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros se notificó fimosis y, en ocasiones, se realizó una circuncisión (ver sección 4.4).

Infecciones del tracto urinario

En el ensayo VERTIS CV, se produjeron infecciones del tracto urinario en el 12,2 %, 12 % y 10,2 % de los pacientes tratados con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. Las incidencias de infecciones graves del tracto urinario fueron del 0,9 %, 0,4 % y 0,8 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente.

En los otros 7 ensayos clínicos de fase 3 en el programa de desarrollo de ertugliflozina, las incidencias de infecciones del tracto urinario fueron del 4 % y 4,1 % en los grupos de ertugliflozina 5 mg y 15 mg y del 3,9 % con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados y no se notificaron casos graves.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Excreción urinaria de glucosa y volumen urinario

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

Eficacia clínica y seguridad

Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares son partes integrales del tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

Se ha estudiado ertugliflozina como monoterapia y en combinación con metformina, sitagliptina, una sulfonilurea, insulina (con o sin metformina), metformina más sitagliptina, metformina más una sulfonilurea y en comparación con una sulfonilurea (glimepirida). Se ha estudiado también ertugliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 e insuficiencia renal moderada.

La eficacia glucémica y la seguridad de ertugliflozina se han estudiado en 7 ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo o con el tratamiento activo de referencia en los que participaron 4 863 pacientes con diabetes de tipo 2, incluido un ensayo de 468 pacientes con insuficiencia renal moderada. La distribución racial fue: 76,8 % de raza blanca, 13,3 % asiáticos, 5,0 % de raza negra y 4,8 % de otras razas. Los pacientes hispanos o latinos constituyeron el 24,2 % de la población. Los pacientes tenían una edad media de 57,8 años (intervalo de 21 a 87 años), con un 25,8 % de pacientes \geq 65 años y un 4,5 % de pacientes \geq 75 años.

Además, se realizó un ensayo de resultados cardiovasculares (VERTIS CV). En el ensayo VERTIS CV se incluyeron 8 246 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada, incluidos 1 776 pacientes con insuficiencia renal moderada. El ensayo

VERTIS CV incluyó también subestudios para evaluar la eficacia glucémica y la seguridad de ertugliflozina añadida a otros tratamientos glucémicos.

Control glucémico

Monoterapia

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

Tabla 2: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo controlado con placebo de ertugliflozina en monoterapia*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=156	N=151	N=153
Valor basal (media)	8,2	8,4	8,1
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-0,8	-1,0	0,2
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] ; IC del 95 %)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Peso corporal (kg)	N=156	N=152	N=153
Valor basal (media)	94,0	90,6	94,2
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] ; IC del 95 %)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

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

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

‡ p < 0,001 comparado con placebo.

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

Ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina

Un total de 621 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina en monoterapia ($\geq 1\ 500$ mg/día) participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día, además de continuar con el tratamiento de base con metformina (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultados en la semana 26 de un ensayo controlado con placebo de ertugliflozina en combinación con metformina*

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

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

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tiempo, medicación antidiabética previa, TFGe basal, estrato de aleatorización según el estado menopáusico e interacción entre tiempo y tratamiento.

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

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

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

Un total de 1 326 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina en monoterapia participaron en un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 52 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina. Se aleatorizó a estos pacientes, que estaban recibiendo metformina en monoterapia ($\geq 1 500$ mg/día), a recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o glimepirida una vez al día, además de continuar con el tratamiento de base con metformina. El tratamiento con glimepirida se inició en una dosis de 1 mg/día y se ajustó hasta una dosis máxima de 6 u 8 mg/día (dependiendo de la dosis máxima aprobada en cada país) o una dosis máxima tolerada o se ajustó a la baja para evitar o controlar la hipoglucemia. La dosis media diaria de glimepirida fue de 3,0 mg (ver Tabla 4.)

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

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

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

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tiempo, medicación antidiabética previa, TFGe basal e

interacción entre tiempo y tratamiento.

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

§ $p < 0,001$ comparado con glimepirida.

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

Un total de 1 233 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg comparado con los componentes individuales. Se aleatorizó a pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina en monoterapia ($\geq 1\ 500$ 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 5).

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

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

† Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto a 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 (≥ 1500 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 6).

Tabla 6: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N=156	N=153	N=153
Valor basal (media)	8,1	8,0	8,0
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] ; IC del 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Peso corporal (kg)	N=156	N=153	N=153
Valor basal (media)	87,6	86,6	86,5
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] ; IC del 95 %)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

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

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

[‡] $p < 0,001$ comparado con placebo.

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

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 7).

Tabla 7: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de ertugliflozina y sitagliptina en combinación*

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

	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina	Placebo
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.

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto a tiempo e interacción entre tiempo y tratamiento.

‡ p < 0,001 comparado con placebo.

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

Ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con insulina (con o sin metformina)

En un subestudio de la glucemia del ensayo VERTIS CV, de 18 semanas, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo; un total de 1 065 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada con un control glucémico inadecuado (hemoglobina A1c [HbA1c] entre 7 % y 10,5 %) con tratamiento de base de insulina ≥ 20 unidades/día (59 % de los pacientes también estaban en tratamiento con metformina $\geq 1 500$ mg/día) fueron aleatorizados a ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados en la semana 18 de un estudio de ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con insulina (con o sin metformina) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Valor basal (media)	8,4	8,4	8,4
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] , IC del 95 %)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Peso corporal (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Valor basal (media)	93,8	92,1	93,3
Variación con respecto al basal (media MC [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] , IC del 95 %)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

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

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

‡ p < 0,001 comparado con placebo.

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

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

En un subestudio de la glucemia del ensayo VERTIS CV, de 18 semanas, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo; un total de 330 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada con control glucémico inadecuado (HbA1c

entre 7 % y 10,5 %) con tratamiento de base de metformina $\geq 1\ 500$ mg/día y una sulfonilurea fueron aleatorizados a ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados en la semana 18 de un estudio de ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina y una sulfonilurea en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Valor basal (media)	8,4	8,3	8,3
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] , IC del 95 %)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c < 7 %	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Peso corporal (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Valor basal (media)	92,1	92,9	90,5
Variación con respecto al valor basal (media de MC [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] , IC del 95 %)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

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

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

‡ $p < 0,001$ comparado con placebo.

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

Insuficiencia renal moderada

Estudio de 26 semanas controlado con placebo

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

La media de mínimos cuadrados (MC) (IC del 95 %) de las variaciones con respecto al valor basal en HbA1c fueron de -0,26 (-0,42; -0,11), -0,29 (-0,44; -0,14), y -0,41 (-0,56; -0,27) en los grupos placebo, ertugliflozina 5 mg y ertugliflozina 15 mg, respectivamente. Las reducciones de HbA1c en los grupos de ertugliflozina no fueron significativamente diferentes a las del grupo placebo. El análisis preespecificado de la eficacia glucémica estuvo falseado por el uso de medicación antihiper glucémica concomitante prohibida. En un análisis posterior, excluyendo a los pacientes que usaron la medicación prohibida, ertugliflozina 5 mg y 15 mg se asociaron a unas reducciones corregidas respecto a placebo de la HbA1c del -0,14 (-0,36; 0,08) y -0,33 (-0,55; -0,11).

Estudio de 18 semanas controlado con placebo

En el ensayo VERTIS CV, 1 776 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada tenían insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²). Entre ellos, 1 319 pacientes tenían una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², incluidos 879 pacientes expuestos a ertugliflozina (ver Tabla 10) y 457 pacientes tenían una TFGe ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m², incluidos 299 pacientes expuestos a ertugliflozina.

Tabla 10: Resultados en la semana 18 de ertugliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular con TFGe basal ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Valor basal (media)	8,2	8,2	8,2
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] , IC del 95 %)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Peso corporal (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Valor basal (media)	92,1	92,5	92,3
Variación con respecto al valor basal (media MC [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] , IC del 95 %)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

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

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

‡ p < 0,001 comparado con placebo.

En pacientes con una TFGe ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m², la reducción de la HbA1c entre el momento basal y la semana 18 fue significativamente diferente entre placebo y ertugliflozina 5 mg, pero no fue significativamente diferente entre placebo y ertugliflozina 15 mg.

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 ≥ 8 %

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

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

En el ensayo de pacientes no controlados de forma adecuada con metformina con una HbA1c basal de 7,5 %-11 %, 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.

respectivamente, comparado con el 2,10 %, 1,30 % y 1,82 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y sitagliptina sola, respectivamente.

Glucemia posprandial

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

Presión sanguínea

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

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

Análisis de subgrupos

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

Resultados cardiovasculares

Se evaluó el efecto de ertugliflozina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada en el ensayo VERTIS CV, un ensayo basado en acontecimientos, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En el ensayo se comparó el riesgo de experimentar un acontecimiento adverso cardiovascular importante (MACE, por sus siglas en inglés) entre ertugliflozina y placebo cuando estos se añadieron y usaron simultáneamente con los tratamientos de referencia para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Un total de 8 246 pacientes fueron aleatorizados (placebo N=2 747, ertugliflozina 5 mg N=2 752, ertugliflozina 15 mg N=2 747) y fueron seguidos durante una mediana de 3 años. La media de edad era de 64 años y aproximadamente el 70 % eran varones.

Todos los pacientes del ensayo tenían diabetes mellitus de tipo 2 controlada de forma inadecuada en el momento basal (HbA1c mayor o igual al 7 %). La media de duración de la diabetes mellitus de tipo 2 era de 13 años, la media de HbA1c en el momento basal era del 8,2 % y la media de TFGe era de 76 ml/min/1,73 m². En el momento basal, se estaba tratando a los pacientes con uno (32 %) o más (67 %) medicamentos antidiabéticos, incluidos metformina (76 %), insulina (47 %), sulfonilureas (41 %), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) (11 %) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) (3 %).

Casi todos los pacientes (99 %) tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada en el momento basal. Aproximadamente el 24 % de los pacientes tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca. La variable primaria en el ensayo VERTIS CV fue el tiempo hasta la primera aparición de MACE (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal o ictus no mortal).

Ertugliflozina demostró no inferioridad frente a placebo para MACE (ver Tabla 11). Los resultados de las dosis individuales de 5 mg y 15 mg fueron coherentes con los resultados de los grupos de dosis combinadas.

En los pacientes tratados con ertugliflozina, la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor que en los pacientes tratados con placebo (ver Tabla 11 y Figura 1).

Tabla 11: Análisis de MACE y sus componentes y hospitalización por insuficiencia cardíaca del ensayo VERTIS CV*

Variable [†]	Placebo (N=2 747)		Ertugliflozina (N=5 499)		Cociente de riesgos frente a placebo (IC) [‡]
	N (%)	Tasa de acontecimientos (por 100 personas-año)	N (%)	Tasa de acontecimientos (por 100 personas-año)	
MACE (muerte CV, IM no mortal o ictus no mortal)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
IM no mortal	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Ictus no mortal	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Muerte CV	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Número de pacientes, IC=intervalo de confianza, CV=cardiovascular, IM=infarto de miocardio.

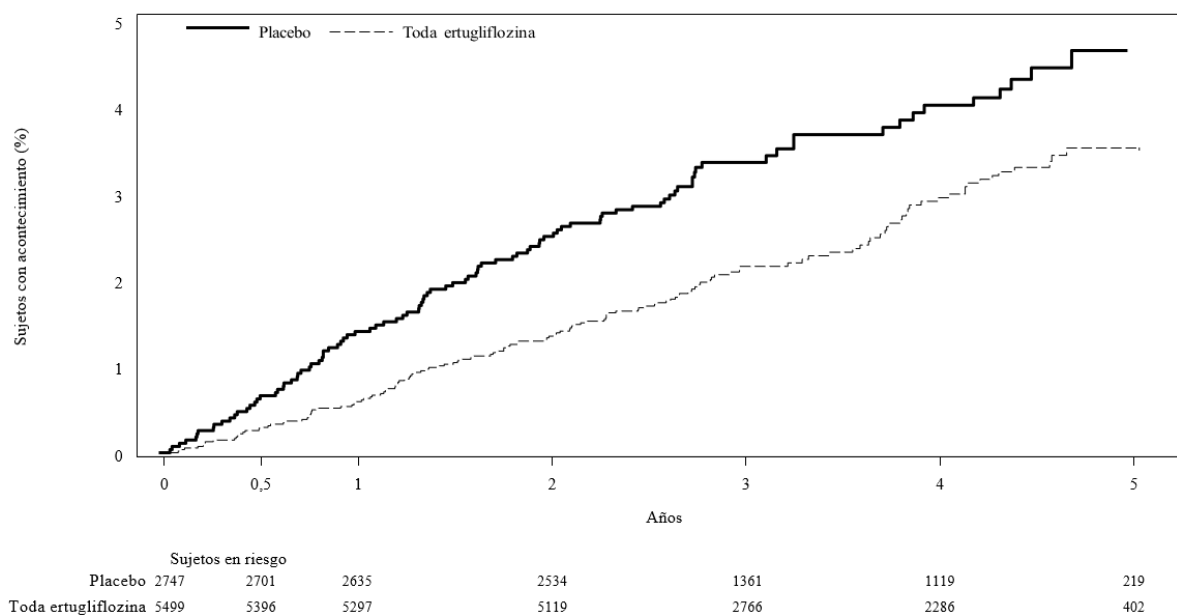
* Conjunto de análisis por intención de tratar.

† Se evaluó MACE en los sujetos que recibieron al menos una dosis de medicación del ensayo y, en los sujetos que abandonaron la medicación del ensayo antes de su finalización, se censuraron los acontecimientos que se produjeron más de 365 días después de la última dosis de la medicación del ensayo. Se evaluaron otras variables usando todos los sujetos aleatorizados y los acontecimientos que se produjeron en cualquier momento después de la primera dosis de medicación del ensayo, hasta la última fecha de contacto. Se analizó el número total de primeros acontecimientos para cada variable.

‡ Para MACE, se presenta un IC del 95,6 %, para otras variables, se presenta un IC del 95 %.

#No evaluado en cuanto a significación estadística, ya que no formaba parte del procedimiento de prueba secuencial preespecificado.

Figura 1: Tiempo hasta la primera aparición de hospitalización por insuficiencia cardíaca



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ertugliflozina en uno o más grupos de la población pediátrica en la diabetes mellitus de tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

La farmacocinética de ertugliflozina es similar en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes de tipo 2. Los valores medios de AUC y $C_{\text{máx}}$ en plasma en estado estacionario fueron de 398 ng·h/ml y 81 ng/ml, respectivamente, con el tratamiento de 5 mg de ertugliflozina una vez al día y de 1 193 ng·h/ml y 268 ng/ml, respectivamente, con el tratamiento de 15 mg de ertugliflozina una vez al día. El estado estacionario se alcanza después de los 4 a 6 días de la administración una vez al día de ertugliflozina. Ertugliflozina no muestra farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en plasma hasta un 10 %- 40 % después de administrar dosis múltiples.

Absorción

Tras la administración por vía oral de dosis únicas de 5 mg y 15 mg de ertugliflozina, la concentración plasmática máxima (mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima [$T_{\text{máx}}$]) de ertugliflozina se alcanza una hora después de la administración en ayunas. La $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ de ertugliflozina en un 29 % y prolonga el $T_{\text{máx}}$ 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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un ensayo de farmacología clínica de fase 1 realizado en pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada mediante la TFGe), tras la administración de una dosis única de 15 mg de ertugliflozina, los aumentos medios del AUC de ertugliflozina fueron ≤ 1,7 veces con respecto a los pacientes con función renal normal. Estos aumentos del AUC de ertugliflozina no se consideran clínicamente significativos. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a los valores de C_{máx} de ertugliflozina entre los diferentes grupos de función renal. La excreción urinaria de glucosa durante 24 horas disminuyó al aumentar la gravedad de la insuficiencia renal (ver sección 4.4). 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.

Interacción entre medicamentos

Evaluación de ertugliflozina in vitro

En estudios *in vitro*, ertugliflozina y los glucurónidos de ertugliflozina no inhibieron ni inactivaron las CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 o 3A4 y tampoco indujeron las CYPs 1A2, 2B6 o 3A4. Ertugliflozina y los glucurónidos de ertugliflozina no inhibieron la actividad de las UGTs 1A6, 1A9 o 2B7 *in vitro*. Ertugliflozina fue un inhibidor débil de las UGTs 1A1 y 1A4 *in vitro* a concentraciones más altas y que no son clínicamente significativas. Los glucurónidos de ertugliflozina no tuvieron efecto sobre estas isoformas. En general, es poco probable que ertugliflozina afecte a la farmacocinética de medicamentos administrados de forma simultánea que sean eliminados por estas enzimas.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad general

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

Carcinogenia

En el estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años se administró ertugliflozina mediante sonda oral en dosis de 5, 15 y 40 mg/kg/día. No se observaron hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozina en dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 41 veces la exposición de la forma libre en humanos con la DMRH de 15 mg/día, según el AUC). En el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años se administró ertugliflozina mediante sonda oral en dosis de 1,5, 5 y 15 mg/kg/día. Los hallazgos neoplásicos relacionados con ertugliflozina consistieron en una mayor incidencia de feocromocitoma benigno de la médula suprarrenal en ratas macho tratadas con 15 mg/kg/día. Este hallazgo se atribuyó a malabsorción de hidratos de carbono con consiguiente alteración de la homeostasis del calcio y no se consideró importante en cuanto a riesgo humano. La dosis máxima sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) correspondiente a neoplasias fue de 5 mg/kg/día (16 veces la exposición de la forma libre en humanos con la DMRH de 15 mg/día, aproximadamente).

Mutagenia

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

Toxicología para la reproducción

En el estudio para la fertilidad y el desarrollo embrionario en ratas se administró ertugliflozina a ratas machos y hembras en dosis de 5, 25 y 250 mg/kg/día. No se observaron efectos sobre la fertilidad con 250 mg/kg/día (386 veces la exposición de la forma libre en humanos con la DMRH de 15 mg/día según las comparaciones de AUC, aproximadamente). Ertugliflozina no afectó de forma adversa a variables del desarrollo en ratas y conejos a exposiciones maternas equivalentes a 239 y 1 069 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC. Al administrar una dosis tóxica para la madre en ratas (250 mg/kg/día) se observó una menor viabilidad fetal y una mayor incidencia de malformaciones viscerales con una exposición materna equivalente a 510 veces la dosis clínica máxima de 15 mg/día.

En el estudio para el desarrollo pre y posnatal se observó una disminución del crecimiento y el desarrollo posnatales en ratas tratadas con ertugliflozina desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia en una dosis ≥ 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)
Lactosa monohidrato
Carboximetilalmidón de sodio (Tipo A)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Hipromelosa 2910/6 (E464)
Lactosa monohidrato
Macrogol 3350 (E1521)
Triacetina (E1518)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Alu/PVC/PA/Alu.
Envases de 14, 28, 30, 84, 90 y 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados.
Envases de 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Steglatro 5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1267/001
EU/1/18/1267/002
EU/1/18/1267/003
EU/1/18/1267/004
EU/1/18/1267/005
EU/1/18/1267/006
EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1267/007
EU/1/18/1267/008
EU/1/18/1267/009
EU/1/18/1267/010
EU/1/18/1267/011
EU/1/18/1267/012
EU/1/18/1267/014

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/marzo/2018
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.