

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película  
Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 5 mg de ertugliflozina (como ácido L-piroglutámico de ertugliflozina) y 100 mg de sitagliptina (como sitagliptina fosfato monohidrato).

### Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 15 mg de ertugliflozina (como ácido L-piroglutámico de ertugliflozina) y 100 mg de sitagliptina (como sitagliptina fosfato monohidrato).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película beige, de 12,0 x 7,4 mm, con forma de almendra, con “554” grabado en una cara y lisos por la otra cara.

### Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película marrones, de 12,0 x 7,4 mm, con forma de almendra, con “555” grabado en una cara y lisos por la otra cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

(Para consultar los resultados de los ensayos con respecto a las combinaciones y los efectos sobre el control glucémico, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

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

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

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

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Steglujan y de forma periódica a partir de este momento (ver 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 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl inferior a 60 ml/min (ver sección 4.4).

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

No se recomienda ajustar la dosis de Steglujan en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una alteración renal. Dado que se pueden producir anomalías de la función renal después de iniciar el tratamiento con ertugliflozina y se sabe que la sitagliptina se excreta de forma principal por los riñones, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada. Se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8). La experiencia con Steglujan en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

#### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

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

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos 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 Steglujan en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1.

### Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción del tratamiento con sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir tanto la administración de Steglujan como la de otros medicamentos posiblemente sospechosos; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Steglujan. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

### Hipotensión/Hipovolemia

Ertugliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede originar una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, después de iniciar el tratamiento con Steglujan se puede producir hipotensión sintomática (ver sección 4.8), sobre todo en pacientes con función renal alterada (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 Steglujan, se debe evaluar el estado de la volemia y corregirse, si está indicado. Tras el inicio del tratamiento se debe vigilar la aparición de signos y síntomas.

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

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

### Cetoacidosis diabética

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Amputaciones de extremidades inferiores

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

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

#### Alteración de la función renal

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

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

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

- Antes de iniciar el tratamiento con Steglujan y de forma periódica durante el tratamiento (ver sección 4.2).
- Con mayor frecuencia en los pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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). Se ha observado hipoglucemia al administrar sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para

minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utilizan en combinación con Steglujan (ver las secciones 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. La incidencia de infecciones del tracto urinario no fue especialmente diferente en los grupos de ertugliflozina 5 mg y 15 mg (4,0 % y 4,1 %) y el grupo placebo (3,9 %). La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados y no se notificó ningún caso grave. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ertugliflozina cuando tratemos una pielonefritis o una urosepsis.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes poscomercialización (ver sección 4.8). Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos aparecen después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con Steglujan. Se deben evaluar otras posibles causas del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Penfigoide bulloso

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

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden correr un mayor riesgo de hipovolemia. Los pacientes a partir de 65 años, tratados con ertugliflozina, presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipovolemia que los pacientes más jóvenes. Cabe esperar que disminuya la eficacia de Steglujan en los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.8).

#### Insuficiencia cardíaca

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

#### Análisis de orina

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

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

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

## Ertugliflozina

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Diuréticos*

Ertugliflozina puede aumentar el efecto diurético de los diuréticos y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver 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 Steglujan (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 UGT y CYP) disminuye el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de ertugliflozina en un 39 % y 15 %, respectivamente. Esta disminución en la exposición no se considera clínicamente significativa y, por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis. No cabe esperar un efecto clínicamente significativo con otros inductores (p. ej., carbamazepina, 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 de OATP por ertugliflozina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

## Sitagliptina

### Interacciones farmacocinéticas

#### Efectos de otros medicamentos sobre sitagliptina

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

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

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

#### Efectos de sitagliptina sobre otros medicamentos

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

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

### Lactancia

No se dispone de información relativa de la presencia de Steglujan o sus componentes individuales en la leche materna, de los efectos sobre el lactante ni de los efectos sobre la producción de leche. No se han realizado estudios en animales en periodo de lactancia tratados con los componentes combinados de Steglujan. Ertugliflozina y sitagliptina están presentes en la leche de ratas en periodo de lactancia. Ertugliflozina causó efectos en las crías de las ratas lactantes.

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

### Fertilidad

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Steglujan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que se han notificado casos de mareo y somnolencia con sitagliptina. Además, se debe advertir a los pacientes del riesgo de hipoglucemia al utilizar Steglujan en combinación con insulina o un secretagogo de insulina y del riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con hipovolemia, como mareo postural (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).



## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

#### Ertugliflozina y sitagliptina

Se ha evaluado la seguridad de ertugliflozina y sitagliptina administrados de forma concomitante en 990 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tratados durante 26 semanas en tres ensayos; un ensayo factorial de ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg una vez al día comparado con los componentes individuales, un ensayo controlado con placebo de ertugliflozina 5 mg o 15 mg como tratamiento adicional a sitagliptina 100 mg y metformina una vez al día y un ensayo controlado con placebo de tratamiento inicial con ertugliflozina 5 mg o 15 mg una vez al día en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día (ver sección 5.1). La incidencia y el tipo de reacciones adversas observadas en estos tres ensayos fueron similares a las observadas con ertugliflozina y se describen a continuación en la Tabla 1. No se identificaron reacciones adversas adicionales en estos tres ensayos en los que se incluyó sitagliptina con respecto a los tres ensayos controlados con placebo con ertugliflozina (ver a continuación).

#### Ertugliflozina

##### *Conjunto de ensayos controlados con placebo*

La evaluación principal de la seguridad se llevó a cabo en un conjunto de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas. En un ensayo se utilizó ertugliflozina en monoterapia y en los otros dos como tratamiento adicional (ver 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 infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas. De forma rara se produjo una cetoacidosis diabética grave. Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” para conocer las frecuencias y ver sección 4.4.

#### Sitagliptina

Se han notificado reacciones adversas graves, que incluyen pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

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

**Tabla 1: Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas <sup>*,†,1</sup>
Frecuentes	Balanitis por candida y otras infecciones micóticas genitales masculinas <sup>*,†,1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Rara	Trombocitopenia <sup>2</sup>

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>
Frecuencia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas <sup>*,a,2</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia <sup>*,†,1,2</sup>
Raras	Cetoacidosis diabética <sup>*,†,1</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea <sup>2</sup>
Poco frecuentes	Mareo <sup>2</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a,2</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Estreñimiento <sup>2</sup>
Frecuencia no conocida	Vómitos <sup>a,2</sup>
Frecuencia no conocida	Pancreatitis aguda <sup>a,*,b,2</sup>
Frecuencia no conocida	Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante <sup>*,a,2</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Prurito <sup>a,2</sup>
Frecuencia no conocida	Angioedema <sup>a,*,2</sup>
Frecuencia no conocida	Erupción <sup>a,*,2</sup>
Frecuencia no conocida	Urticaria <sup>a,*,2</sup>
Frecuencia no conocida	Vasculitis cutánea <sup>a,*,2</sup>
Frecuencia no conocida	Enfermedades exfoliativas de la piel que incluyen síndrome de Stevens-Johnson <sup>a,*,2</sup>
Frecuencia no conocida	Penfigoide bulloso <sup>a,*,2</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida	Artralgia <sup>a,2</sup>
Frecuencia no conocida	Mialgia <sup>a,2</sup>
Frecuencia no conocida	Dolor de espalda <sup>a,2</sup>
Frecuencia no conocida	Artropatía <sup>a,2</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipovolemia <sup>*,†,1</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Aumento de la frecuencia de micción <sup>‡,1</sup>
Poco frecuentes	Disuria <sup>1</sup> , creatinina elevada en sangre/tasa de filtración glomerular disminuida <sup>‡,1</sup>
Frecuencia no conocida	Función renal alterada <sup>a,2</sup>
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal aguda <sup>a,2</sup>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes	Prurito vulvovaginal <sup>1</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Sed <sup>§,1</sup>

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	Reacción adversa
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Lípidos en suero alterados <sup>¶1</sup> , hemoglobina elevada <sup>**1</sup> , BUN elevado <sup>¶¶1</sup> ,

<sup>1</sup> Reacciones adversas con ertugliflozina.

<sup>2</sup> Reacciones adversas con sitagliptina.

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

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

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

<sup>a</sup> Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.

<sup>b</sup> Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Hipovolemia (ertugliflozina)

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

### Hipoglucemia (ertugliflozina)

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

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

En los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con insulinas, sulfonilurea o meglitinidas como medicación de base, la incidencia de hipoglucemia documentada fue del 36 %, 27 % y 36 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

#### Cetoacidosis diabética (ertugliflozina)

En todo el programa clínico de ertugliflozina se identificó cetoacidosis en 3 de los 3.409 (0,1 %) pacientes tratados con ertugliflozina y en el 0,0 % de los pacientes tratados con el fármaco control (ver sección 4.4).

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

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

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

#### Infecciones micóticas genitales (ertugliflozina)

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

#### Sitagliptina

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

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los ensayos de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los ensayos de sitagliptina en monoterapia. Estas incluyeron hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y boca seca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

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

El ensayo de seguridad cardiovascular con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos

regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

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

#### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

En caso de una sobredosis con Steglujan, aplicar las medidas de apoyo habituales (p. ej., retirar del tubo digestivo el producto no absorbido, proceder a la monitorización clínica, incluida la obtención de un electrocardiograma e instaurar tratamiento de apoyo), dependiendo de la situación clínica del paciente.

#### Ertugliflozina

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

#### Sitagliptina

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

Sitagliptina se dializa de forma modesta. En ensayos clínicos, en una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración, se eliminó un 13,5 % de la dosis, aproximadamente. Si es adecuado clínicamente, se puede considerar la posibilidad de prolongar la sesión de hemodiálisis. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

Steglujan combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2: ertugliflozina, un inhibidor del SGLT2, y fosfato de sitagliptina, un inhibidor de la DPP-4.

### Ertugliflozina

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

### Sitagliptina

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiperglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células beta y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza de forma rápida las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) y de glucosa en ayunas y posprandial. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas.

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

### Efectos farmacodinámicos

#### Ertugliflozina

##### *Excreción urinaria de glucosa y volumen urinario*

Tras la administración de dosis únicas y múltiples de ertugliflozina se observaron aumentos dependientes de la dosis de la cantidad de glucosa excretada en orina en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Modelos de dosis-respuesta indican que ertugliflozina 5 mg

y 15 mg produce una excreción urinaria de glucosa casi máxima en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, que equivale al 87 % y 96 % de la inhibición máxima, respectivamente.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Ertugliflozina en combinación con sitagliptina*

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

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

Un total de 1.233 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg comparado con los componentes individuales. Se aleatorizó a pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina en monoterapia ( $\geq 1.500$  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 2).

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

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

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

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

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

<sup>§</sup> 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 ( $\geq 1.500$  mg/día) y sitagliptina 100 mg una vez al día, participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día, además de continuar con el tratamiento de base con metformina y sitagliptina (ver Tabla 3).

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

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

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

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

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparado con placebo.

*Tratamiento de combinación con ertugliflozina y sitagliptina*

Un total de 291 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con dieta y ejercicio participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina en combinación con sitagliptina. Se aleatorizó a estos pacientes, que no recibían tratamiento antidiabético de base, a recibir ertugliflozina 5 mg o ertugliflozina 15 mg en combinación con sitagliptina (100 mg) o placebo, una vez al día (ver Tabla 4).

**Tabla 4: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de ertugliflozina y sitagliptina en combinación\***

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

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

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

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparado con placebo.

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



### *Glucemia en ayunas*

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

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

### *Eficacia en pacientes con una HbA1c basal $\geq 10$ %*

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

### *Glucemia posprandial*

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

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

### *Presión sanguínea*

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

### *Análisis de subgrupos*

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

### *Ensayo de seguridad cardiovascular TECOS*

TECOS fue un ensayo aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA1c de  $\geq 6,5$  a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de  $\geq 75$  años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

En el transcurso del ensayo, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA1c entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$ . El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u

hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (ver Tabla 5).

**Tabla 5. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves**

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (IC del 95%)	Valor de p <sup>†</sup>
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*		
<b>Análisis de la población por intención de tratar</b>						
<b>Número de pacientes</b>	7.332		7.339			
<b>Criterio de valoración principal compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Criterio de valoración secundario compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Resultado secundario</b>						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardiaca <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Steglujan en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Steglujan

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

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

### Ertugliflozina

#### Introducción general

La farmacocinética de ertugliflozina es similar en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes de tipo 2. Los valores medios de AUC y  $C_{\text{máx}}$  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 de  $T_{\text{máx}}$ ) 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 [<sup>14</sup>C]-ertugliflozina a voluntarios sanos, el 41 % y 50 %, de forma aproximada, de la radiactividad relacionada con el medicamento se eliminó en las heces y la orina, respectivamente. Solo el 1,5 % de la dosis administrada se excretó como ertugliflozina inalterada en orina y el 34 % como ertugliflozina inalterada en heces, lo que probablemente se deba a la excreción biliar de metabolitos glucurónidos con posterior hidrólisis al compuesto original.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

En un ensayo de farmacología clínica de fase 1 realizado en pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada mediante la TFGe), tras la administración de una dosis única de 15 mg de ertugliflozina, los aumentos medios del AUC de ertugliflozina fueron ≤ 1,7 veces con respecto a los pacientes con función renal normal. Estos aumentos del AUC de ertugliflozina no se consideran clínicamente significativos. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a los valores de C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> de ertugliflozina disminuyeron de forma aproximada en un 13 % y 21 %, respectivamente, comparado con los pacientes con función hepática normal. Esta disminución de la exposición a ertugliflozina no se considera clínicamente significativa. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh (grave). La unión de ertugliflozina a las proteínas plasmáticas no se vio afectada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

#### *Población pediátrica*

No se han realizado estudios con ertugliflozina en pacientes pediátricos.

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

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

### Sitagliptina

#### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a voluntarios sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T<sub>máx</sub>) 1 a 4 horas después de la dosis. El AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 µM•hr, la C<sub>máx</sub> fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es del 87 %, aproximadamente. Puesto que la administración de sitagliptina junto con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, Steglujan se puede administrar con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C<sub>máx</sub> y la C<sub>24h</sub> con la dosis (la C<sub>máx</sub> tuvo un incremento superior que la

proporcionalidad con la dosis y la  $C_{24h}$  tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

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

### Eliminación

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

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

### Interacción entre medicamentos

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

### Evaluación de ertugliflozina in vitro

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

Ertugliflozina o los glucurónidos de ertugliflozina no inhiben de manera significativa los transportadores gp-P, OCT2, OAT1 u OAT3 ni los polipéptidos transportadores OATP1B1 y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*. En general, es poco probable que

ertugliflozina afecte a la farmacocinética de medicamentos administrados de forma simultánea que sean sustratos de estos transportadores.

#### Evaluación de sitagliptina in vitro

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

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

#### Características de los pacientes

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

#### Insuficiencia renal

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

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Niños

No se han realizado ensayos con sitagliptina en pacientes pediátricos.

#### Otras características de los pacientes

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

## Ertugliflozina

### Toxicidad general

Se han realizado estudios de toxicidad de dosis repetidas por vía oral en ratones, ratas y perros durante 13, 26 y 39 semanas, respectivamente. Los signos de toxicidad que se consideraron adversos se observaron normalmente con exposiciones iguales o superiores a 77 veces la exposición de la forma libre en humanos (AUC) con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 15 mg/día. La mayor parte de la toxicidad era compatible con la farmacología relacionada con la pérdida de glucosa en orina e incluyó la disminución del peso y la grasa corporales, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de la glucosa en suero y aumento de otros valores en suero que reflejan un aumento del metabolismo proteico, gluconeogénesis y desequilibrios electrolíticos, así como alteraciones urinarias tales como poliuria, glucosuria y calciuria. Los cambios microscópicos relacionados con glucosuria y/o calciuria observados únicamente en roedores incluyeron dilatación de túbulos renales, hipertrofia de la zona 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  $\geq 100$  mg/kg/día (unas 239 veces la exposición humana a la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC). La maduración sexual se retrasó en ambos sexos con 250 mg/kg/día (unas 620 veces la DMRH de 15 mg/día, según el AUC).

Cuando se administró ertugliflozina a ratas jóvenes desde el día posnatal 21 hasta el día posnatal 90, un período de desarrollo renal correspondiente a la parte final del segundo y al tercer trimestres del embarazo humano, se observó aumento del peso de los riñones, dilatación de la pelvis renal y los túbulos y mineralización tubular renal a una exposición equivalente a 13 veces la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC. Se observaron efectos sobre el hueso (longitud del fémur más corta,

aumento del hueso trabecular en el fémur) y los efectos de retraso de la pubertad a una exposición equivalente a 817 veces la DMRH de 15 mg/día, según el AUC. Los efectos sobre el riñón y el hueso no se corrigieron de forma completa después del período de recuperación de un mes.

### Sitagliptina

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

Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, fue probablemente secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)

Hidrogeno fosfato de calcio anhidro

Croscarmelosa de sodio

Fumarato de estearilo y sodio (E487)

Estearato de magnesio (E470b)



#### Recubrimiento con película

Hipromelosa (E464)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

Cera de carnauba (E903)

#### **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**

Ninguna especial.

### **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**

#### Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1266/001

EU/1/18/1266/002

EU/1/18/1266/003

EU/1/18/1266/004

EU/1/18/1266/005

EU/1/18/1266/006

EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1266/007

EU/1/18/1266/008

EU/1/18/1266/009

EU/1/18/1266/010

EU/1/18/1266/011

EU/1/18/1266/012

EU/1/18/1266/014

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

Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
BÉLGICA

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película  
ertugliflozina/sitagliptina

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg de ertugliflozina (como ácido L-piroglutámico de ertugliflozina) y 100 mg de sitagliptina (como sitagliptina fosfato monohidrato).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
30 x 1 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1266/001 (14 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/002 (28 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/003 (30 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/004 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/005 (84 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/006 (90 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/013 (98 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Steglujan 5 mg/100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos  
ertugliflozina/sitagliptina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película  
ertugliflozina/sitagliptina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 15 mg de ertugliflozina (como ácido L-piroglutámico de ertugliflozina) y 100 mg de sitagliptina (como sitagliptina fosfato monohidrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
30 x 1 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1266/007 (14 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/008 (28 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/009 (30 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/010 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/011 (84 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/012 (90 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/18/1266/014 (98 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Steglujan 15 mg/100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos  
ertugliflozina/sitagliptina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película ertugliflozina/sitagliptina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Steglujan y para qué se utiliza

##### Qué es Steglujan

Steglujan contiene dos principios activos, ertugliflozina y sitagliptina.

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

##### Para qué se utiliza Steglujan

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

##### Cómo actúa Steglujan

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

## **¿Qué es la diabetes de tipo 2?**

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

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Steglujan**

### **No tome Steglujan:**

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

### **Advertencias y precauciones**

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

- tiene problemas de riñón.
- tiene o ha tenido infecciones por hongos de la vagina o el pene.
- ha tenido alguna vez una enfermedad grave del corazón o ha sufrido un ictus.
- tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas (como pancreatitis).
- tiene diabetes de tipo 1. No se debe utilizar Steglujan para tratar esta enfermedad.
- toma otros medicamentos para la diabetes: es más probable que tenga un nivel bajo de azúcar en sangre con ciertos medicamentos.
- pudiera tener riesgo de deshidratación (por ejemplo, si toma medicamentos que aumentan la producción de orina [diuréticos] o tiene baja la presión sanguínea o si tiene más de 65 años de edad). Pregunte sobre formas de prevenir la deshidratación.
- tiene o ha tenido cálculos biliares, adicción al alcohol o niveles muy altos de triglicéridos (una forma de grasa) en su sangre. Estas enfermedades aumentan su probabilidad de sufrir pancreatitis (ver sección 4).
- experimenta una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio inusual, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca o un olor diferente de la orina o el sudor, contacte con un médico o acuda al hospital más cercano de inmediato. Estos síntomas podrían ser un signo de “cetoacidosis diabética”, un problema que usted puede tener con la diabetes debido a un aumento, detectado en los análisis, de los niveles de “cuerpos cetónicos” en orina o sangre. El riesgo de sufrir una cetoacidosis diabética puede aumentar en caso de ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones repentinas de la dosis de insulina o mayor necesidad de insulina por intervención de cirugía mayor o enfermedad grave.
- ha sufrido la amputación de una extremidad inferior.

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

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

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

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

### **Glucosa en orina**

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

### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y Steglujan**

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

En especial, informe a su médico:

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

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

### **Embarazo y lactancia**

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

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

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

La toma de este medicamento en combinación con insulina o medicamentos que aumentan la liberación de insulina por el páncreas puede provocar un descenso excesivo de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia), lo que puede causar síntomas tales como temblores, sudores o alteraciones de la visión y puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **3. Cómo tomar Steglujan**

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

### **Cuánto hay que tomar**

- La dosis recomendada de Steglujan es de un comprimido al día.
- La dosis de Steglujan a tomar dependerá de su situación y de las cantidades de ertugliflozina y sitagliptina necesarias para controlar sus niveles de azúcar en sangre.
- Su médico le recetará la dosis más adecuada en su caso. No modifique la dosis a menos que se lo haya indicado su médico.



### **Modo de tomar este medicamento**

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

### **Si toma más Steglujan del que debe**

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

### **Si olvidó tomar Steglujan**

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

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

### **Si interrumpe el tratamiento con Steglujan**

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo con su médico. Si deja de tomar el medicamento, pueden aumentar sus niveles de azúcar en sangre.

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los síntomas de deshidratación incluyen:

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

Es más probable que se deshidrate si usted:

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

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

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

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

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

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

**Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy frecuentes**

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

**Frecuentes**

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

- los análisis de sangre pueden mostrar cambios en la cantidad de glóbulos rojos en su sangre (llamada hemoglobina)
- estreñimiento
- flatulencia
- hinchazón de las manos o las piernas
- gripe
- dolor de cabeza
- infección de las vías respiratorias superiores
- congestión o mucosidad nasal
- osteoartritis
- dolor en el brazo o la pierna
- náuseas/vómitos

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

- los análisis de sangre pueden mostrar cambios relacionados con la función de sus riñones (como la “creatinina”)
- dolor al orinar
- dolor de estómago
- diarrea
- somnolencia
- boca seca
- mareo
- picor

**Rara**

- reducción del número de plaquetas

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

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

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Steglujan**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Steglujan

- Los principios activos son ertugliflozina y sitagliptina.
  - Cada comprimido recubierto con película de Steglujan 5 mg/100 mg contiene 5 mg de ertugliflozina (como ácido L-piroglutámico de ertugliflozina) y 100 mg de sitagliptina (como sitagliptina fosfato monohidrato).
  - Cada comprimido recubierto con película de Steglujan 15 mg/100 mg contiene 15 mg de ertugliflozina (como ácido L-piroglutámico de ertugliflozina) y 100 mg de sitagliptina (como sitagliptina fosfato monohidrato).
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460), hidrogeno fosfato de calcio anhidro, croscarmelosa de sodio, fumarato de estearilo y sodio (E487), estearato de magnesio (E470b)
  - Recubrimiento con película: hipromelosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172), cera de carnauba (E903).

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) de Steglujan 5 mg/100 mg son beige, de 12,0 x 7,4 mm, con forma de almendra, con “554” grabado en una cara y lisos por la otra cara.
- Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) de Steglujan 15 mg/100 mg son marrones, de 12,0 x 7,4 mm, con forma de almendra, con “555” grabado en una cara y lisos por la otra cara.

Steglujan está disponible en blísteres de Alu/PVC/PA/Alu. Los tamaños de envase son 14, 28, 30, 84, 90 y 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados y 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30 - Zone A  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: + 359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 888-5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: + 47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 21 4465700  
clic@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: + 421 (2) 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tfn: + 46 (0)77 570 04 88

medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.**

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

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ertugliflozina/sitagliptina, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Los resultados provisionales de un ensayo clínico en curso de ertugliflozina en adición al tratamiento estándar de referencia en pacientes con diabetes tipo 2 con antecedentes de enfermedad vascular confirmada, sugieren un aumento de 1,2-1,6 veces del riesgo de amputaciones de extremidades inferiores en pacientes tratados con ertugliflozina. El aumento del riesgo de amputaciones con ertugliflozina también está respaldado por una amplia gama de datos de seguridad. La información actual en la Ficha Técnica “Se ha observado un aumento de los casos de amputaciones de extremidades inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor del SGLT2” no es adecuada. Por lo tanto, no se acepta esperar hasta que se presenten los resultados finales del estudio MK-8835-004/B1521021 en 2020. Por consiguiente, se debe revisar la sección 4.4 sobre amputaciones de extremidades inferiores y actualizar el prospecto de acuerdo con la Ficha Técnica.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para ertugliflozina/sitagliptina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ertugliflozina/sitagliptina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.