

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Segluomet 2,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película
Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Segluomet 7,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina y 850 mg de metformina hidrocloreto.

Segluomet 2,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina y 1 000 mg de metformina hidrocloreto.

Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina y 850 mg de metformina hidrocloreto.

Segluomet 7,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene ácido L-piroglutámico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina y 1 000 mg de metformina hidrocloreto.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película beige, de 18 x 10 mm, de forma ovalada, con “2.5/850” grabado en una cara y liso por la otra cara.

Segluomet 2,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película rosa, de 19,1 x 10,6 mm, de forma ovalada, con “2.5/1000” grabado en una cara y liso por la otra cara.

Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película marrón oscuro, de 18 x 10 mm, de forma ovalada, con “7.5/850” grabado en una cara y liso por la otra cara.

Segluomet 7,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película rojo, de 19,1 x 10,6 mm, de forma ovalada, con “7.5/1000” grabado en una cara y liso por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Segluromet está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento a la dieta y al ejercicio:

- en pacientes controlados de forma insuficiente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes en pacientes controlados de forma insuficiente con metformina y estos medicamentos
- en pacientes ya tratados con la combinación de ertugliflozina y metformina en comprimidos separados.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

Pacientes controlados de forma insuficiente con metformina (ya sea sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes)

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

Pacientes que ya estaban tomando ertugliflozina y metformina en comprimidos separados

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

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

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, posteriormente, una vez al año como mínimo. En los pacientes con riesgo elevado de progresión de la insuficiencia renal y en los pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses (ver sección 4.4).

No se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento en los pacientes con una TFG inferior a 45 ml/min (ver sección 4.4).

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

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferentemente en 2-3 dosis diarias. Antes de iniciar el tratamiento con metformina en pacientes con una TFG < 60 ml/min se deben valorar los factores que podrían aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4).

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

| <u>TFG ml/min</u> | <u>Metformina</u> | <u>Ertugliflozina</u> |
|-------------------|--|---|
| 60- 89 | La dosis máxima diaria es de 3 000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal. | La dosis máxima diaria es de 15 mg. Iniciar con dosis de 5 mg y aumentar a 15 mg según sea necesario para el control de la glucemia. |
| 45- 59 | La dosis máxima diaria es de 2 000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima. | La dosis máxima diaria es de 15 mg. Iniciar con dosis de 5 mg y aumentar a 15 mg según sea necesario para el control de la glucemia. |
| 30- 44 | La dosis máxima diaria es de 1 000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima. | No se recomienda el inicio del tratamiento. |
| < 30 | Metformina está contraindicada. | No recomendado. |

Insuficiencia hepática

Segluromet está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una función renal disminuida. Dado que se pueden producir anomalías de la función renal después de iniciar el tratamiento con ertugliflozina y se sabe que metformina se excreta de forma principal por los riñones, Segluromet se debe utilizar con precaución en los pacientes de edad avanzada. Es necesaria una evaluación regular de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a metformina, en especial en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Se debe tomar Segluromet por vía oral dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a metformina. En caso de tener dificultades para tragar, el comprimido se puede romper o triturar, ya que es una forma farmacéutica de liberación inmediata.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética [CAD]);
- precoma diabético;
- fallo renal grave (TFG inferior a 30 ml/min), enfermedad renal terminal (ERT) o pacientes en diálisis (ver sección 4.4);
- trastornos agudos que puedan alterar la función renal, como:
 - deshidratación.
 - infección grave.
 - shock;
- enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria.
 - infarto de miocardio reciente.
 - shock;
- insuficiencia hepática
- intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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

Acidosis láctica

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

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

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo de acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes no controlada de forma adecuada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier enfermedad asociada a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes y/o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e

hipotermia, seguidos de coma. En caso de síntomas sospechosos, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, dando lugar a una acumulación de metformina y a un aumento del riesgo de acidosis láctica. Se debe interrumpir el tratamiento con Segluromet antes o en el momento de la prueba de imagen y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Insuficiencia renal

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

No se debe iniciar el tratamiento con Segluromet en los pacientes con una TFG inferior a 45 ml/min. Se debe interrumpir el tratamiento con Segluromet cuando la TFG sea de forma persistente inferior a 45 ml/min.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y con regularidad a partir de entonces (ver sección 4.2). Se recomienda una vigilancia más frecuente de la función renal en los pacientes con una TFG inferior a 60 ml/min. Metformina está contraindicada en pacientes con una TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de enfermedades que alteren la función renal (ver sección 4.3).

Cirugía

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

Hipotensión/Hipovolemia

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

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

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

Cetoacidosis diabética

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

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

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

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con Segluromet se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

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

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

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

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

Amputaciones de extremidades inferiores

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

desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes sobre los cuidados preventivos habituales de los pies.

Hipoglucemia con el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Ertugliflozina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina, que se sabe causan hipoglucemia (ver sección 4.8). Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utilizan en combinación con Segluromet (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Infecciones micóticas genitales

El tratamiento con ertugliflozina aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. En los ensayos con inhibidores del SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y los varones no circuncidados tuvieron más probabilidades de contraer infecciones micóticas genitales (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes y tratarlos de forma adecuada.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede estar asociada con un mayor riesgo de padecer infecciones del tracto urinario (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ertugliflozina cuando tratemos una pielonefritis o una urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

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

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

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden correr un mayor riesgo de hipovolemia e insuficiencia renal. Los pacientes a partir de 65 años, tratados con ertugliflozina, presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipovolemia que los pacientes más jóvenes. El riesgo de acidosis láctica asociado a metformina aumenta con la edad del paciente debido a que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. En un ensayo clínico de resultados cardiovasculares a largo plazo, VERTIS CV, la seguridad y la eficacia fueron similares en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años (ver las secciones 4.2 y 4.8). Se debe evaluar la función renal con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia cardíaca

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

Análisis de orina

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

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

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

Déficit de vitamina B₁₂

La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B₁₂. El riesgo de niveles bajos de vitamina B₁₂ aumenta con el incremento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan déficit de vitamina B₁₂. En caso de sospecha de déficit de vitamina B₁₂ (como anemia o neuropatía), se debe vigilar los niveles séricos de vitamina B₁₂. Podría ser necesario el control periódico de la vitamina B₁₂ en pacientes con factores de riesgo de déficit de vitamina B₁₂. Se debe continuar el tratamiento con metformina mientras se tolere, no esté contraindicado y se proporcione un tratamiento correctivo apropiado para el déficit de vitamina B₁₂ en línea con las actuales guías clínicas.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Ertugliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Ertugliflozina puede aumentar el efecto diurético de los diuréticos y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver 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 Segluromet (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de ertugliflozina

El metabolismo mediado por UGT1A9 y UGT2B7 es el principal mecanismo de aclaramiento de ertugliflozina.

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, utilizando un diseño de dosis única, indican que sitagliptina, metformina, glimepirida o simvastatina no modifican la farmacocinética de ertugliflozina.

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

El impacto de los inhibidores de UGT sobre la farmacocinética de ertugliflozina no se ha estudiado clínicamente, pero el posible aumento de la exposición a ertugliflozina, debido a la inhibición de la UGT, no se considera clínicamente significativo.

Efectos de ertugliflozina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos indican que ertugliflozina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina, metformina y glimepirida.

La administración de forma conjunta de simvastatina y ertugliflozina produjo un aumento del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina en un 24 % y 19 %, respectivamente, así como un aumento del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido de simvastatina en un 30 % y 16 %, respectivamente. Se desconoce el mecanismo por el cual hay estos pequeños incrementos en la simvastatina y en el ácido de simvastatina, que no se produce a través de la inhibición del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) por ertugliflozina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

Metformina

No se recomienda su uso concomitante

Alcohol

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

Medios de contraste yodados

Se debe suspender el tratamiento con Segluromet antes o en el momento de la prueba de imagen y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

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

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.

La administración de forma conjunta con

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

- Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Datos limitados indican que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

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

Lactancia

No se dispone de información relativa de la presencia de ertugliflozina en la leche materna, de los efectos sobre el lactante ni de los efectos sobre la producción de leche. Metformina está presente en la leche materna. Ertugliflozina y metformina están presentes en la leche de ratas en periodo de lactancia. Ertugliflozina causó efectos en las crías de las ratas lactantes.

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ertugliflozina y metformina

La seguridad de la administración concomitante de ertugliflozina y metformina se ha evaluado en 1 083 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tratados durante 26 semanas en un conjunto de dos ensayos controlados con placebo: ertugliflozina como tratamiento adicional al tratamiento con metformina y ertugliflozina como tratamiento adicional al tratamiento con sitagliptina y metformina (ver sección 5.1). La incidencia y el tipo de reacciones adversas observadas en estos dos ensayos fueron similares a las reacciones adversas observadas con las monoterapias individuales de ertugliflozina y metformina, tal y como se describen a continuación en la Tabla 1.

Ertugliflozina

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

Conjunto de ensayos controlados con placebo

La evaluación principal de la seguridad se llevó a cabo en un conjunto de tres ensayos controlados con placebo de 26 semanas. En un ensayo se utilizó ertugliflozina en monoterapia y en los otros dos como tratamiento adicional (ver sección 5.1). Estos datos reflejan la exposición de 1 029 pacientes a ertugliflozina, con una duración media de la exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron ertugliflozina 5 mg (N=519), ertugliflozina 15 mg (N=510) o placebo (N=515) una vez al día.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en todo el programa clínico fueron infecciones del tracto urinario, infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas. De forma rara se produjo una CAD grave (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

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

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

| Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia | Reacción adversa |
|--|--|
| Infecciones e infestaciones | |
| Muy frecuentes | Infecciones del tracto urinario ^{†,1} Infección micótica vulvovaginal y otras infecciones micóticas genitales femeninas ^{*,†,1} |
| Frecuentes | Balanitis por cándida y otras infecciones micóticas genitales masculinas ^{*,†,1} |
| Frecuencia no conocida | Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{*,b} |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuentes | Hipoglucemia ^{*,†,1} , disminución/déficit de vitamina B ₁₂ ^{*,2} |
| Raras | CAD ^{*,†,1} |
| Muy raras | Acidosis láctica ^{*,2} |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes | Alteración del gusto ² |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes | Hipovolemia ^{*,†,1} |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuentes | Síntomas gastrointestinales ^{§,2} |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Muy raras | Hepatitis ² , prueba de función hepática anormal ² |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy raras | Eritema ² , prurito ² , urticaria ² |
| Frecuencia no conocida | Erupción ^{b,1} |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuentes | Aumento de la frecuencia de micción ^{f,1} |
| Poco frecuentes | Disuria ¹ , creatinina elevada en sangre/tasa de filtración glomerular disminuida ^{†,1} |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Frecuentes | Prurito vulvovaginal ¹ |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Frecuentes | Sed ^{#,1} |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes | Lípidos en suero alterados ^{b,1} , hemoglobina elevada ^{b,1} , BUN elevado ^{a,1} |

¹ Reacciones adversas con ertugliflozina.

² Reacciones adversas con metformina.

*Ver la sección 4.4.

† Ver las subsecciones siguientes para obtener más información.

§ Los síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y apetito perdido, aparecen con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos.

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

Incluye: sed y polidipsia.

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

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

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

^b Las reacciones adversas se identificaron mediante el seguimiento poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Ertugliflozina

Hipovolemia

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

Hipoglucemia

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

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

En los subestudios del ensayo VERTIS CV, cuando se añadió ertugliflozina a insulina con o sin metformina, las incidencias de hipoglucemia documentada fueron del 39,4 %, 38,9 % y 37,5 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. Cuando se añadió ertugliflozina a una sulfonilurea, las incidencias de hipoglucemia fueron del 7,3 %, 9,3 % y 4,2 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente. Cuando se añadió ertugliflozina a metformina

y una sulfonilurea, las incidencias de hipoglucemia fueron del 20 %, 26,5 % y 14,5 % con ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg y placebo, respectivamente.

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

Cetoacidosis diabética

En el ensayo VERTIS CV, se identificó cetoacidosis en 19 pacientes (0,3 %) tratados con ertugliflozina y en 2 pacientes (0,1 %) tratados con placebo. En otros 7 ensayos clínicos de fase 3 en el programa de desarrollo de ertugliflozina, se identificó cetoacidosis en 3 pacientes (0,1 %) tratados con ertugliflozina y en 0 (0 %) de los pacientes tratados con el tratamiento activo de referencia (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Infecciones micóticas genitales

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

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

Infecciones del tracto urinario

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

En los otros 7 ensayos clínicos de fase 3 en el programa de desarrollo de ertugliflozina, las incidencias de infecciones del tracto urinario fueron del 4 % y 4,1 % en los grupos de ertugliflozina 5 mg y 15 mg

y del 3,9 % con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados y no se notificaron casos graves.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

Ertugliflozina

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

Metformina

Se han producido casos de sobredosis de metformina hidrocloreuro, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 g. Se notificó hipoglucemia en el 10 % de los casos, aproximadamente, aunque no se ha establecido una asociación causal con metformina hidrocloreuro. Se notificó acidosis láctica en el 32 % de los casos de sobredosis de metformina, aproximadamente (ver sección 4.4). La acidosis láctica es una urgencia médica que se debe tratar en un hospital. Metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. En consecuencia, la hemodiálisis puede resultar útil para eliminar metformina acumulada de los pacientes en los que se sospeche una sobredosis de metformina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Ertugliflozina

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

Metformina

Metformina es un antidiabético que mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes de tipo 2, de modo que reduce la glucosa plasmática basal y posprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de los otros grupos de antidiabéticos orales. Metformina reduce la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al incrementar la captación periférica de glucosa y su utilización. A diferencia de las sulfonilureas, metformina no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 ni en individuos normales, excepto en circunstancias especiales (ver sección 4.5), y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece inalterada, mientras que las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática a lo largo del día de hecho pueden disminuir.

Efectos farmacodinámicos

Ertugliflozina

Excreción urinaria de glucosa y volumen urinario

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Control glucémico

La eficacia glucémica y la seguridad de ertugliflozina en combinación con metformina se han estudiado en 4 ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y con tratamiento activo de referencia en los que participaron 3 643 pacientes con diabetes de tipo 2. En los cuatro ensayos, la distribución racial osciló de 66,2 % a 80,3 % de raza blanca, de 10,6 % a 20,3 % de asiáticos, de 1,9 % a 10,3 % de raza negra y de 4,5 % a 7,4 % de otras razas. Los pacientes hispanos o latinos constituyeron de 15,6 % a 34,5 % de la población. La edad media de los pacientes en estos cuatro ensayos osciló de 55,1 a 59,1 años (intervalo de 21 a 86 años); de 15,6 % a 29,9 % de los pacientes tenían ≥ 65 años y de 0,6 % a 3,8 % tenían ≥ 75 años.

Ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina

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

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

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

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

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

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

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

Ensayo 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 3).

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

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

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

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

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

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

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

Un total de 463 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada de forma adecuada con metformina (≥ 1500 mg/día) y sitagliptina 100 mg una vez al día participaron en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día, además de continuar con el tratamiento de base con metformina y sitagliptina (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados en la semana 26 procedentes de un ensayo de ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina*

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

| | Ertugliflozina 5 mg | Ertugliflozina 15 mg | Placebo |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Peso corporal (kg) | N=156 | N=153 | N=153 |
| Valor basal (media) | 87,6 | 86,6 | 86,5 |
| Variación con respecto al valor basal (media MC [†]) | -3,3 | -3,0 | -1,3 |
| Diferencia con respecto a placebo (media MC [†] , IC del 95 %) | -2,0 [‡] (-2,6; -1,4) | -1,7 [‡] (-2,3; -1,1) | |

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

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

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

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

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

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

Tabla 5: Resultados en la semana 52 procedentes de un ensayo controlado con tratamiento activo de referencia que comparó ertugliflozina frente a glimepirida como tratamiento adicional en pacientes no controlados de forma adecuada con metformina*

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

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

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

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

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

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

En un subestudio de la glucemia del ensayo VERTIS CV, de 18 semanas, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, un total de 1 065 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada con un control glucémico inadecuado (hemoglobina A1c [HbA1c] entre 7 % y 10,5 %) con tratamiento de base de insulina ≥ 20 unidades/día

(59 % de los pacientes también estaban en tratamiento con metformina ≥ 1 500 mg/día) fueron aleatorizados a ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día (ver Tabla 6).

Tabla 6: Resultados en la semana 18 de un estudio de ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con insulina (con o sin metformina) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2*

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

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

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

[‡] p < 0,001 comparado con placebo.

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

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

En un subestudio de glucemia del ensayo VERTIS CV, de 18 semanas, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, un total de 330 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada con control glucémico inadecuado (HbA1c entre 7 % y 10,5 %) con tratamiento de base de metformina ≥ 1 500 mg/día y una sulfonilurea fueron aleatorizados a ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día (ver Tabla 7).

Tabla 7: Resultados en la semana 18 de un estudio de ertugliflozina como tratamiento de combinación adicional al tratamiento con metformina y una sulfonilurea en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2*

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

* N incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que contaron con al menos una

determinación de la variable.

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

‡ $p < 0,001$ comparado con placebo.

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

Glucemia en ayunas

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

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

Eficacia en pacientes con una HbA1c basal $\geq 9\%$

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

En el ensayo de pacientes no controlados de forma adecuada con metformina con una HbA1c basal de 7,5 %-11 %, entre el subgrupo de pacientes con una HbA1c basal $\geq 10\%$, 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.

Presión sanguínea

Como tratamiento adicional al tratamiento con metformina, ertugliflozina 5 mg y 15 mg produjo reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica (PAS) de 3,7 mmHg y 4,5 mmHg, respectivamente. Como tratamiento adicional al tratamiento con metformina y sitagliptina, ertugliflozina 5 mg y 15 mg produjo reducciones corregidas respecto a placebo estadísticamente significativas en la PAS de 2,9 mmHg y 3,9 mmHg, respectivamente.

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

Análisis de subgrupos

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

Resultados cardiovasculares

Se evaluó el efecto de ertugliflozina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada en el ensayo VERTIS CV, un ensayo basado en acontecimientos, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego y

controlado con placebo. En el ensayo se comparó el riesgo de experimentar un acontecimiento adverso cardiovascular importante (MACE, por sus siglas en inglés) entre ertugliflozina y placebo cuando estos se añadieron y usaron simultáneamente con los tratamientos de referencia para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

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

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

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

Ertugliflozina demostró no inferioridad frente a placebo para MACE (ver Tabla 8). Los resultados de las dosis individuales de 5 mg y 15 mg fueron coherentes con los resultados de los grupos de dosis combinadas.

En los pacientes tratados con ertugliflozina, la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor que en los pacientes tratados con placebo (ver Tabla 8 y Figura 1).

Tabla 8: Análisis de MACE y sus componentes y hospitalización por insuficiencia cardíaca del ensayo VERTIS CV*

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

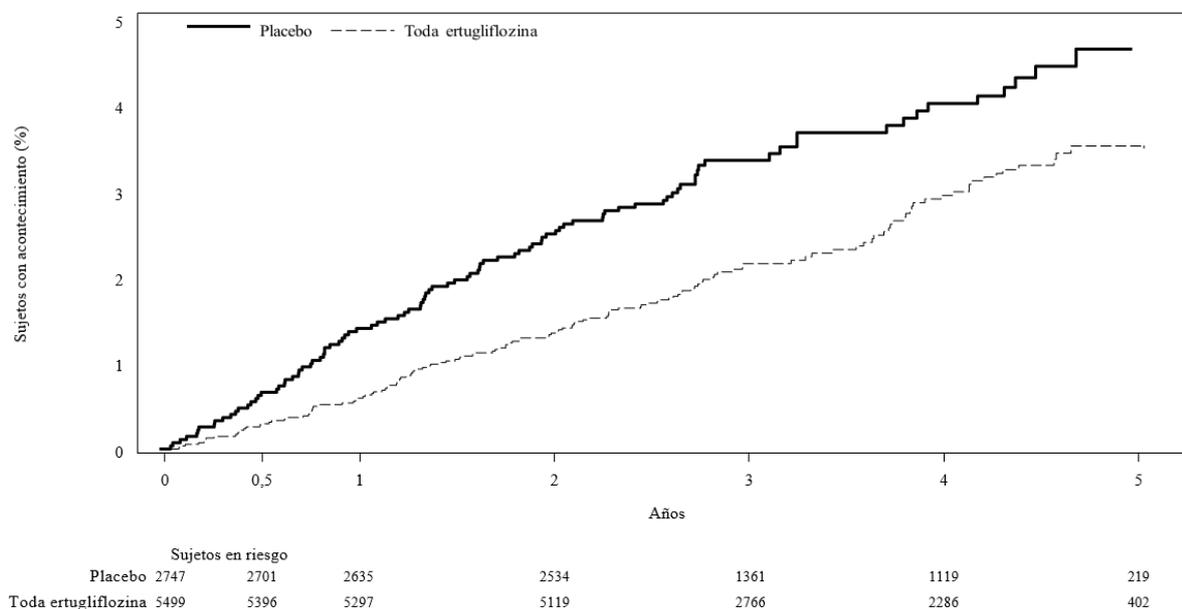
N=Número de pacientes, IC=intervalo de confianza, CV=cardiovascular, IM=infarto de miocardio.

* Conjunto de análisis por intención de tratar.

[†] Se evaluó MACE en los sujetos que recibieron al menos una dosis de medicación del ensayo y, en los sujetos que abandonaron la medicación del ensayo antes de su finalización, se censuraron los acontecimientos que se produjeron más de 365 días después de la última dosis de la medicación del ensayo. Se evaluaron otras variables usando todos los sujetos aleatorizados y los acontecimientos que

se produjeron en cualquier momento después de la primera dosis de medicación del ensayo, hasta la última fecha de contacto. Se analizó el número total de primeros acontecimientos para cada variable. ‡ Para MACE, se presenta un IC del 95,6 %, para otras variables, se presenta un IC del 95 %. #No evaluado en cuanto a significación estadística, ya que no formaba parte del procedimiento de prueba secuencial preespecificado.

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



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Segluromet 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

Segluromet

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

Ertugliflozina

Introducción general

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

Absorción

Tras la administración por vía oral de dosis únicas de 5 mg y 15 mg de ertugliflozina, la concentración plasmática máxima (mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima [$T_{m\acute{a}x}$]) de ertugliflozina se alcanza una hora después de la administración en ayunas. La $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ de ertugliflozina en un 29 % y prolonga el $T_{m\acute{a}x}$ en una hora pero no altera el AUC comparado con la administración en ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de ertugliflozina no se considera clínicamente significativo, de modo que ertugliflozina puede administrarse con o sin alimentos. En los ensayos clínicos de fase 3 se administró ertugliflozina con independencia de las comidas.

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

Ertugliflozina es un sustrato de transportadores como la glucoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario de ertugliflozina tras una dosis intravenosa es de 86 l. La unión de ertugliflozina a las proteínas plasmáticas es del 93,6 % y es independiente de las concentraciones plasmáticas de ertugliflozina. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve alterada de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El coeficiente entre la concentración sanguínea y la concentración plasmática de ertugliflozina es de 0,66.

Ertugliflozina no es un sustrato de los transportadores de aniones orgánicos (OAT1, OAT3) ni de los transportadores de cationes orgánicos (OCT1, OCT2) ni de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformación

El metabolismo es el mecanismo principal de aclaramiento de ertugliflozina. La principal vía metabólica de ertugliflozina es la O-glucuronidación mediada por UGT1A9 y UGT2B7 a dos glucurónidos que son farmacológicamente inactivos a concentraciones clínicamente relevantes. El metabolismo (oxidativo) mediado por CYP de ertugliflozina es mínimo (12 %).

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un ensayo de farmacología clínica de fase 1 realizado en pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada mediante la TFGe), tras la administración de una dosis única de 15 mg de ertugliflozina, los aumentos medios del AUC de ertugliflozina fueron $\leq 1,7$ veces con respecto a los pacientes con función renal normal. Estos aumentos del AUC de ertugliflozina no se consideran clínicamente significativos. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de ertugliflozina entre los diferentes grupos de función renal. La excreción urinaria de glucosa durante 24 horas disminuyó al aumentar la gravedad de la insuficiencia renal (ver 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 $C_{m\acute{a}x}$ de ertugliflozina disminuyeron de forma aproximada en un 13 % y 21 %, respectivamente, comparado con los pacientes con función hepática normal. Esta disminución de la exposición a ertugliflozina no se considera clínicamente significativa. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh (grave). La unión de ertugliflozina a las proteínas plasmáticas no se vio afectada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Población pediátrica

No se han realizado estudios con ertugliflozina en pacientes pediátricos.

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

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

Interacción entre medicamentos

Evaluación de ertugliflozina in vitro

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

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

Metformina

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina hidrocloreto 500 mg administrado en ayunas es del 50-60 %, aproximadamente. Los estudios con administración de dosis únicas por vía oral de comprimidos de 500 mg a 1 500 mg y de 850 mg a 2 550 mg de metformina hidrocloreto, indican que no existe proporcionalidad a la dosis al aumentar la dosis, lo que se debe a una disminución de la absorción y no a una alteración de la eliminación. A las dosis clínicas y con las pautas posológicas habituales de metformina hidrocloreto en comprimidos, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de metformina se alcanzan en 24-48 horas y generalmente son $< 1 \mu\text{g/ml}$. Durante los

ensayos clínicos controlados de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina no superaron los 5 µg/ml, ni siquiera con dosis máximas.

Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de metformina, como lo muestra una $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente un 40 % menor, un AUC un 25 % menor y una prolongación del $T_{m\acute{a}x}$ en 35 minutos tras la administración de un único comprimido de 850 mg de metformina con alimentos, comparado con un comprimido de la misma concentración administrado en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los pacientes con una función renal disminuida se prolonga la semivida plasmática y sanguínea de metformina y el aclaramiento renal disminuye de forma proporcional a la reducción de la TFGe (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad general

Ertugliflozina

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

Ertugliflozina

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

Metformina

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (administrada durante 104 semanas) y ratones (administrada durante 91 semanas) con dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1 500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son, aproximadamente, unas cuatro veces superiores a la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2 000 mg según comparaciones de la superficie corporal. No hubo indicios de carcinogenicidad con metformina en ratones macho y hembra. De manera análoga, no se observó potencial cancerígeno con metformina en ratas macho. Sin embargo, se observó una mayor incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

Mutagenia

Ertugliflozina

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*.

Metformina

En las siguientes pruebas *in vitro* no hubo indicios de potencial mutágeno de metformina: Prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutaciones génicas (células de linfoma de ratón) o prueba de

aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

Toxicología para la reproducción

Ertugliflozina

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

En el estudio para el desarrollo pre y posnatal se observó una disminución del crecimiento y el desarrollo posnatales en ratas tratadas con ertugliflozina desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia en una dosis ≥ 100 mg/kg/día (unas 239 veces la exposición humana a la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC). La maduración sexual se retrasó en ambos sexos con 250 mg/kg/día (unas 620 veces la DMRH de 15 mg/día, según el AUC).

Cuando se administró ertugliflozina a ratas jóvenes desde el día posnatal 21 hasta el día posnatal 90, un período de desarrollo renal correspondiente a la parte final del segundo y al tercer trimestres del embarazo humano, se observó aumento del peso de los riñones, dilatación de la pelvis renal y los túbulos y mineralización tubular renal a una exposición equivalente a 13 veces la dosis clínica máxima de 15 mg/día, según el AUC. Se observaron efectos sobre el hueso (longitud del fémur más corta, aumento del hueso trabecular en el fémur) y los efectos de retraso de la pubertad a una exposición equivalente a 817 veces la DMRH de 15 mg/día, según el AUC. Los efectos sobre el riñón y el hueso no se corrigieron de forma completa después del período de recuperación de un mes.

Metformina

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada por metformina cuando se administró en dosis de hasta 600 mg/kg/día, que es aproximadamente el triple de la dosis diaria máxima recomendada en humanos según comparaciones de la superficie corporal. Metformina no afectó adversamente a variables del desarrollo cuando se administró a ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición equivalente a unas 2 y 6 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos de 2 000 mg según comparaciones de la superficie corporal en ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró un parcial paso de metformina de la barrera placentaria.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Povidona K29-32 (E1201)
Celulosa microcristalina (E460)
Crospovidona (E1202)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos 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)

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película y Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa (E464)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (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, 56, 60, 168, 180 y 196 comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados.

Envases de 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1265/001
EU/1/18/1265/002
EU/1/18/1265/003
EU/1/18/1265/004
EU/1/18/1265/005
EU/1/18/1265/006
EU/1/18/1265/007
EU/1/18/1265/029

Segluromet 2,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1265/008
EU/1/18/1265/009
EU/1/18/1265/010
EU/1/18/1265/011
EU/1/18/1265/012
EU/1/18/1265/013
EU/1/18/1265/014
EU/1/18/1265/030

Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1265/015
EU/1/18/1265/016
EU/1/18/1265/017
EU/1/18/1265/018
EU/1/18/1265/019
EU/1/18/1265/020
EU/1/18/1265/021
EU/1/18/1265/031

Segluromet 7,5 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1265/022
EU/1/18/1265/023
EU/1/18/1265/024
EU/1/18/1265/025
EU/1/18/1265/026
EU/1/18/1265/027
EU/1/18/1265/028
EU/1/18/1265/032

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

Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2018

Fecha de la última renovación: 09/noviembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2024

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