

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglatro 5 mg comprimidos revestidos por película
Steglatro 15 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Steglatro 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 5 mg de ertugliflozina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 28 mg de lactose (mono-hidratada).

Steglatro 15 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 15 mg de ertugliflozina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 85 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Steglatro 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de cor rosa, de forma triangular, de 6,4 x 6,6 mm, gravados com “701” numa das faces e lisos na outra face.

Steglatro 15 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, vermelhos, de forma triangular, de 9,0 x 9,4 mm, gravados com “702” numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Steglatro é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada, como adjuvante da dieta e do exercício:

- em monoterapia quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contra-indicações.
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Para resultados dos estudos que dizem respeito a associações de terapêuticas, efeitos no controlo glicémico, acontecimentos cardiovasculares e populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de ertugliflozina é de 5 mg uma vez por dia. Nos doentes que tolerem 5 mg de ertugliflozina uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para 15 mg uma vez por dia, se for necessário controlo glicémico adicional.

Quando a ertugliflozina é utilizada em associação com insulina ou um secretagogo de insulina, poderá ser necessária uma dose inferior de insulina ou de secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Em doentes com depleção de volume, recomenda-se a correção desta situação antes de iniciar a ertugliflozina (ver secção 4.4).

Dose em falta

Caso uma dose esteja em falta, esta deve ser tomada logo que o doente se lembre. Os doentes não devem tomar duas doses de Steglatro no mesmo dia.

Populações especiais

Compromisso renal

Recomenda-se a avaliação da função renal antes de iniciar Steglatro e periodicamente daí em diante (ver secção 4.4).

Não se recomenda iniciar este medicamento em doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 45 ml/min/1,73 m² ou uma depuração da creatinina (ClCr) inferior a 45 ml/min (ver secção 4.4).

Em doentes com uma TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², Steglatro deve ser iniciado com 5 mg podendo a dose ser aumentada para 15 mg, conforme necessário para controlo glicémico.

Como a eficácia da ertugliflozina na diminuição da glicemia está reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave, deve ser considerada a adição de outros agentes anti-hiperglicémicos se for necessário controlo glicémico adicional (ver secção 4.4).

Steglatro deve ser descontinuado quando a TFGe é persistentemente inferior a 30 ml/min/1,73 m² ou a ClCr é persistentemente inferior a 30 ml/min.

Steglatro não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave, com doença renal terminal (DRT) ou a fazer diálise, uma vez que não existem dados clínicos que suportem a eficácia nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico da ertugliflozina nos doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A ertugliflozina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e não é recomendada para utilização nestes doentes (ver secção 5.2).

Idosos

Não é recomendado qualquer ajuste posológico da ertugliflozina com base na idade. A função renal e o risco de depleção de volume devem ser levados em consideração (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de ertugliflozina em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Steglatro deve ser tomado por via oral uma vez por dia de manhã, com ou sem alimentos. No caso de dificuldades em engolir, o comprimido pode ser partido ou esmagado uma vez que se trata de uma forma farmacêutica de libertação imediata.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Steglatro não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1. Pode aumentar o risco de cetoacidose diabética (CAD) nestes doentes.

Hipotensão/Depleção de volume

A ertugliflozina causa uma diurese osmótica, que pode resultar em contração do volume intravascular. Por conseguinte, pode ocorrer hipotensão sintomática após o início de tratamento com Steglatro (ver secção 4.8), particularmente em doentes com compromisso da função renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² ou ClCr inferior a 60 ml/min), em doentes idosos (≥ 65 anos), em doentes a tomar diuréticos ou em doentes em terapêutica anti-hipertensora com antecedentes de hipotensão. Antes de iniciar Steglatro, o estado do volume deve ser avaliado e corrigido, se for indicado. Monitorizar quanto a sinais e sintomas após o início da terapêutica.

Devido ao seu mecanismo de ação, a ertugliflozina induz uma diurese osmótica e aumenta a creatinina sérica e diminui a TFGe. Os aumentos da creatinina sérica e as diminuições da TFGe foram maiores em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.8).

Em situações que possam resultar em perda de fluidos (p. ex., doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p. ex., exame físico, medições da pressão arterial, análises clínicas incluindo o hematócrito) e dos eletrólitos para os doentes a receber ertugliflozina. Deve ser ponderada a interrupção temporária do tratamento com ertugliflozina até a perda de fluidos ser corrigida.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de CAD, incluindo casos potencialmente fatais e fatais em ensaios clínicos e no período pós-comercialização em doentes tratados com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), incluindo ertugliflozina. Em alguns casos, a apresentação da condição era atípica com valores de glicemia apenas moderadamente aumentados, abaixo dos 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se a probabilidade de ocorrência de CAD é maior com doses mais elevadas de ertugliflozina.

O risco de CAD tem de ser considerado no caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência fora do normal. Os doentes devem ser avaliados imediatamente quanto a cetoacidose, caso estes sintomas ocorram, independentemente do valor da glicemia.

Nos doentes com suspeita ou diagnóstico de CAD, o tratamento com ertugliflozina deve ser descontinuado de imediato.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para intervenções cirúrgicas *major* ou devido a doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de cetona nestes doentes.

É preferível a medição dos níveis de cetona no sangue em vez de na urina. O tratamento com ertugliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar a ertugliflozina, devem ser considerados os fatores da história do doente que possam predispor para cetoacidose.

Os doentes que podem ter um risco superior de CAD incluem doentes com baixa reserva da função das células beta (p. ex., doentes com diabetes tipo 2 com peptídeo C baixo ou diabetes autoimune latente do adulto [LADA] ou doentes com antecedentes de pancreatite), doentes com condições que levam a restrições do aporte alimentar ou desidratação grave, doentes para os quais as doses de insulina são reduzidas e doentes com necessidades aumentadas de insulina devido a doença clínica aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

O reinício do tratamento com um inibidor do SGLT2 em doentes com CAD anterior enquanto estavam a fazer tratamento com um inibidor do SGLT2 não é recomendado, a não ser que outro fator desencadeador inequívoco seja identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia da ertugliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e a ertugliflozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Amputações dos membros inferiores

No estudo VERTIS CV de resultados cardiovasculares a longo prazo (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular), um estudo em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, amputações não-traumáticas dos membros inferiores (principalmente do dedo do pé) foram notificadas com uma incidência de 2% (0,57 indivíduos com o acontecimento por 100 doentes-ano), 2,1% (0,60 indivíduos com o acontecimento por 100 doentes-ano) e 1,6% (0,47 indivíduos com o acontecimento por 100 doentes-ano) para os grupos ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo. As taxas do acontecimento de amputações dos membros inferiores foram 0,75 e 0,96 versus 0,74 acontecimentos por 100 doentes-ano para ertugliflozina 5 mg e ertugliflozina 15 mg versus placebo, respetivamente. Tem sido observado um aumento de casos de amputação dos membros inferiores (principalmente do dedo do pé) em ensaios clínicos de longo prazo em diabetes mellitus tipo 2 com inibidores do SGLT2. É desconhecido se constitui um efeito de classe. É importante aconselhar os doentes com diabetes acerca dos cuidados preventivos de rotina com os pés.

Compromisso renal

A eficácia de ertugliflozina no controlo glicémico é dependente da função renal, estando reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Steglatro não deve ser iniciado em doentes com uma TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m² ou uma CICr inferior a 45 ml/min. Steglatro deve ser descontinuado quando a TFGe é persistentemente inferior a 30 ml/min/1,73 m² ou a CICr é persistentemente inferior a 30 ml/min devido a uma redução da eficácia.

A monitorização da função renal é recomendada da seguinte forma:

- Antes do início da ertugliflozina e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).
- Com maior frequência nos doentes com uma TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² ou uma CICr inferior a 60 ml/min.

Hipoglicemia na utilização concomitante com insulina e secretagogos de insulina

A ertugliflozina pode aumentar o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com insulina e/ou um secretagogo de insulina, os quais se sabe que causam hipoglicemia (ver secção 4.8). Por conseguinte, poderá ser necessária uma dose inferior de insulina ou de secretagogo de insulina para minimizar o risco de hipoglicemia quando utilizados em associação com a ertugliflozina (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

A ertugliflozina aumenta o risco de infeções micóticas genitais. Em ensaios com inibidores do SGLT2, os doentes com antecedentes de infeções micóticas genitais e os homens não circuncidados tinham maior probabilidade de desenvolver infeções micóticas genitais (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados e tratados adequadamente.

Infeções das vias urinárias

A excreção urinária da glicose pode estar associada a um risco aumentado de infeções das vias urinárias (ver secção 4.8). A interrupção temporária da ertugliflozina deve ser considerada no tratamento da pielonefrite ou urosepsis.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos de fasciite necrotizante do períneo (também designada por “gangrena de Fournier”) em doentes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores do SGLT2. É um acontecimento raro mas grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de apresentarem uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Tenha em atenção que a fasciite necrotizante pode ser antecedida de infeção urogenital ou abscesso perineal. Em caso de suspeita de gangrena de Fournier, Steglatro deve ser interrompido e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Doentes idosos

Os doentes idosos poderão ter um risco acrescido de depleção de volume e compromisso renal. Os doentes com idade igual ou superior a 65 anos tratados com ertugliflozina tiveram uma incidência superior de reações adversas relacionadas com depleção de volume comparativamente a doentes mais novos. No estudo VERTIS CV de resultados cardiovasculares a longo prazo, a segurança e eficácia foram semelhantes em doentes com idade igual ou superior a 65 anos comparado com doentes com idade inferior a 65 anos (ver secções 4.2 e 4.8).

Insuficiência cardíaca

Não existe experiência em estudos clínicos com ertugliflozina em doentes de classe IV da New York Heart Association (NYHA).

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação, os doentes a tomar Steglatro terão resultados positivos para a glicose na urina. Devem utilizar-se métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

Interferência com o doseamento do 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o doseamento do 1,5-AG pois as medições do 1,5-AG não são fiáveis para a avaliação do controlo glicémico em doentes a tomar inibidores do SGLT2. Devem utilizar-se métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

Lactose

Steglatro contém lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A ertugliflozina pode contribuir para o efeito diurético dos diuréticos e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, causam hipoglicemia. A ertugliflozina pode aumentar o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com insulina e/ou um secretagogo de insulina. Por conseguinte, poderá ser necessária uma dose inferior de insulina ou de um secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizados em associação com a ertugliflozina (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética da ertugliflozina

O metabolismo pela UGT1A9 e UGT2B7 é o principal mecanismo de depuração para a ertugliflozina.

Estudos de interação efetuados em indivíduos saudáveis, utilizando uma conceção de dose única, sugerem que a farmacocinética da ertugliflozina não é alterada pela sitagliptina, metformina, glimepirida ou sinvastatina.

A administração de doses múltiplas de rifampicina (um indutor da uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferase [UGT] e do citocromo P450 [CYP]) diminui a área sob a curva de concentração-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) da ertugliflozina em 39% e 15%, respetivamente. Esta diminuição na exposição não é considerada clinicamente relevante e, por conseguinte, não é recomendado qualquer ajuste posológico. Não é de esperar um efeito clinicamente relevante com outros indutores (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

O impacto dos inibidores da UGT na farmacocinética da ertugliflozina não foi estudado clinicamente, mas não é esperado que qualquer potencial aumento à exposição de ertugliflozina devido à inibição da UGT, seja clinicamente relevante.

Efeitos da ertugliflozina na farmacocinética de outros medicamentos

Estudos de interação efetuados em voluntários saudáveis sugerem que a ertugliflozina não tem qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da sitagliptina, metformina e glimepirida.

A coadministração de sinvastatina e ertugliflozina resultou num aumento de 24% e 19% na AUC e C_{\max} da sinvastatina, respetivamente, e num aumento de 30% e 16% na AUC e C_{\max} do ácido de sinvastatina, respetivamente. O mecanismo para os pequenos aumentos da sinvastatina e do ácido de sinvastatina é desconhecido e não é causado pela inibição do polipéptido de transporte de anões orgânicos (OATP) pela ertugliflozina. Estes aumentos não são considerados clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ertugliflozina em mulheres grávidas é limitada. Com base em estudos em animais, a ertugliflozina pode afetar o desenvolvimento e a maturação renais (ver secção 5.3). Logo, o Steglatro não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não existe informação sobre a presença de ertugliflozina no leite humano, os efeitos nos lactentes amamentados ou os efeitos na produção de leite. A ertugliflozina está presente no leite de ratos fêmea lactantes e causou efeitos nas crias de ratos amamentadas. Foram observados efeitos farmacologicamente mediados em ratos juvenis (ver secção 5.3). Uma vez que a maturação dos rins humanos ocorre in utero e durante os primeiros 2 anos de vida, quando pode ocorrer exposição através da amamentação, não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/bebés. Steglatro não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito da ertugliflozina na fertilidade no ser humano não foi estudado. Em estudos em animais não foram observados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da ertugliflozina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Steglatro é utilizado em associação com insulina ou um secretagogo de insulina e para o risco elevado de reações adversas relacionadas com a depleção de volume, tais como tonturas posturais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança e tolerabilidade da ertugliflozina foram avaliadas em 7 estudos controlados por placebo ou por comparador ativo com um total de 3409 doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com ertugliflozina 5 mg ou 15 mg. Adicionalmente, a segurança e tolerabilidade da ertugliflozina em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida foram avaliadas no VERTIS CV (ver secção 5.1) com um total de 5493 doentes tratados com ertugliflozina 5 mg ou 15 mg e uma duração média de exposição de 2,9 anos.

Conjunto de ensaios controlados por placebo de avaliação de Steglatro 5 mg e 15 mg

A avaliação principal da segurança foi efetuada num conjunto de três ensaios controlados por placebo com 26 semanas de duração. A ertugliflozina foi utilizada como monoterapia num ensaio e como terapêutica adjuvante nos outros dois ensaios (ver secção 5.1). Estes dados refletem a exposição de 1029 doentes à ertugliflozina com uma duração média da exposição de aproximadamente 25 semanas. Os doentes receberam ertugliflozina 5 mg (N = 519), ertugliflozina 15 mg (N = 510) ou placebo (N = 515) uma vez por dia.

As reações adversas notificadas com maior frequência em todo o programa clínico foram infeções das vias urinárias, infeção micótica vulvovaginal e outras infeções micóticas genitais femininas. Ocorreu raramente CAD grave (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas listadas a seguir estão classificadas segundo a frequência e a classe de sistemas de órgãos (CSO) sendo que, dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As categorias de frequência estão definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas em ensaios clínicos controlados por placebo e por comparador ativo e experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa
Frequência	
Infecções e infestações	
Muito frequentes	Infeções das vias urinárias [†] Infeção micótica vulvovaginal e outras infeções micóticas genitais femininas*. [†]
Frequentes	Balanite por Candida e outras infeções micóticas genitais masculinas*. [†]
Desconhecido	Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)*
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Hipoglicemia*. [†]
Raros	CAD*. [†]
Vasculopatias	
Frequentes	Depleção de volume*. [†]
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Aumento da micção‡
Pouco frequentes	Disúria, Creatinemia aumentada/Taxa de filtração glomerular diminuída [†]
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	Prurido vulvovaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Sede§
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Lípidos do soro alterados¶, Hemoglobina aumentada **, Azoto ureico no sangue aumentado¶¶

* Ver secção 4.4.

† Ver subsecções a seguir para obter informação adicional.

‡ Inclui: polaquiúria, urgência urinária, poliúria, débito da urina aumentado e nictúria.

§ Inclui: sede e polidipsia.

¶ As alterações percentuais médias desde o valor de base para ertugliflozina 5 mg e 15 mg versus placebo foram respetivamente para lipoproteína de baixa densidade do colesterol (C-LDL) 5,8% e 8,4% versus 3,2%; para colesterol total 2,8% e 5,7% versus 1,1%; contudo, para lipoproteína de alta densidade do colesterol (C-HDL) foram 6,2% e 7,6% versus 1,9%. As alterações percentuais medianas

desde o valor de base para ertugliflozina 5 mg e 15 mg para triglicéridos versus placebo foram, respetivamente -3,9% e -1,7% versus 4,5%.

** A proporção de indivíduos com, pelo menos 1 aumento de hemoglobina > 2,0 g/dl foi maior nos grupos de ertugliflozina 5 mg e 15 mg (4,7% e 4,1%, respetivamente) comparado com o grupo placebo (0,6%).

†† A proporção de indivíduos com qualquer ocorrência de aumento dos valores de azoto ureico no sangue $\geq 50\%$ e um valor maior do que o limite superior ao normal, foi numericamente mais elevada no grupo de ertugliflozina de 5 mg e mais elevada no grupo ertugliflozina 15 mg (7,9% e 9,8%, respetivamente) em relação ao grupo placebo (5,1%).

Descrição de reações adversas selecionadas

Depleção de volume

A ertugliflozina causa uma diurese osmótica, que pode resultar em contração do volume intravascular e reações adversas relacionadas com a depleção de volume. No conjunto dos estudos controlados por placebo, a incidência de acontecimentos adversos relacionados com depleção de volume (desidratação, tonturas posturais, pré-síncope, síncope, hipotensão e hipotensão ortostática) foi baixa (<2%) e não particularmente diferente entre os grupos de ertugliflozina e placebo. Nas análises de subgrupo do conjunto maior de estudos de fase 3, os indivíduos com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², os indivíduos com ≥ 65 anos de idade e os indivíduos a tomar diuréticos tiveram uma incidência mais elevada de depleção de volume nos grupos de ertugliflozina relativamente ao grupo do comparador (ver secções 4.2 e 4.4). Nos indivíduos com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², a incidência foi de 5,1%, 2,6% e 0,5% para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e para o grupo do comparador e para os indivíduos com TFG_e de 45 a < 60 ml/min/1,73 m², a incidência foi de 6,4%, 3,7% e 0% respetivamente.

Hipoglicemia

No conjunto dos estudos controlados por placebo, a incidência de hipoglicemia documentada foi aumentada para ertugliflozina 5 mg e 15 mg (5% e 4,5%) em comparação com placebo (2,9%). Nesta população, a incidência de hipoglicemia grave foi de 0,4% em cada grupo. Quando a ertugliflozina foi utilizada em monoterapia, a incidência dos acontecimentos hipoglicémicos nos grupos da ertugliflozina foi de 2,6% em ambos os grupos e de 0,7% no grupo placebo. Quando utilizada em associação com a metformina, a incidência dos acontecimentos hipoglicémicos foi de 7,2% no grupo da ertugliflozina 5 mg, 7,8% no grupo da ertugliflozina 15 mg e 4,3% no grupo placebo.

Quando a ertugliflozina foi adicionada à metformina e comparada com a sulfonilureia, a incidência de hipoglicemia foi superior para a sulfonilureia (27%) comparada com a ertugliflozina (5,6% e 8,2% para ertugliflozina 5 mg e 15 mg, respetivamente).

Em sub-estudos do VERTIS CV, quando a ertugliflozina foi adicionada a insulina com ou sem metformina, as incidências de hipoglicemia documentada foram de 39,4%, 38,9% e 37,5% para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente. Quando a ertugliflozina foi adicionada a uma sulfonilureia, as incidências de hipoglicemia foram de 7,3%, 9,3% e 4,2% para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente. Quando a ertugliflozina foi adicionada a metformina e a uma sulfonilureia, as incidências de hipoglicemia foram de 20%, 26,5% e 14,5% para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente.

Em doentes com compromisso renal moderado a tomar insulinas, sulfonilureia ou meglitinidas como medicamentos habituais, a hipoglicemia documentada foi de 36%, 27% e 36% para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Cetoacidose diabética

No VERTIS CV foi identificada cetoacidose em 19 (0,3%) doentes tratados com ertugliflozina e em 2 (0,1%) doentes tratados com placebo. Em 7 outros ensaios clínicos de fase 3 do programa de desenvolvimento da ertugliflozina foi identificada cetoacidose em 3 (0,1%) doentes tratados com ertugliflozina e em 0 (0%) dos doentes tratados com o comparador (ver secção 4.4).

Creatininemia aumentada/Taxa de filtração glomerular diminuída e acontecimentos relacionados com a função renal

Os aumentos iniciais da creatinina média e as diminuições da TFGe média em doentes tratados com ertugliflozina foram geralmente temporários durante o tratamento contínuo. Os doentes com compromisso renal moderado de base tiveram alterações médias superiores que não regressaram aos valores basais na Semana 26; estas alterações reverteram após a descontinuação do tratamento.

No VERTIS CV, o tratamento com ertugliflozina foi associado a uma diminuição inicial na TFGe média (na semana 6, -2,7, -3,8 e -0,4 ml/min/1,73 m² nos grupos de ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente) seguida por um retorno ao valor inicial. O tratamento continuado a longo prazo com ertugliflozina foi associado a uma diminuição mais lenta da TFGe comparado com placebo (até à semana 260).

No VERTIS CV, as incidências de reações adversas relacionadas com o sistema renal (p. ex., lesão renal aguda, compromisso renal, insuficiência pré-renal aguda) foram de 4,2%, 4,3% e 4,7% em doentes tratados com ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente, na população geral, e foram de 9,7%, 10% e 10,2% em doentes tratados com ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente, em doentes com uma TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m².

Infeções micóticas genitais

No conjunto dos três ensaios clínicos controlados por placebo, ocorreram infeções micóticas genitais femininas (p. ex., candidíase genital, infeção micótica genital, infeção vaginal, vulvite, candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite) em 9,1%, 12% e 3% das mulheres tratadas com ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente. Nas mulheres ocorreu descontinuação devido a infeções micóticas genitais em 0,6% e 0% das doentes tratadas com ertugliflozina e placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

No mesmo conjunto, ocorreram infeções micóticas genitais masculinas (p. ex., balanite por Candida, balanopostite, infeção genital, infeção micótica genital) em 3,7%, 4,2% e 0,4% dos homens tratados com ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente. As infeções micóticas genitais masculinas ocorreram com mais frequência nos homens não circuncidados. Nos homens ocorreu descontinuação devido a infeções micóticas genitais em 0,2% e 0% dos doentes tratados com ertugliflozina e placebo, respetivamente. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, foi efetuada uma circuncisão (ver secção 4.4).

Infeções das vias urinárias

No VERTIS CV ocorreram infeções das vias urinárias em 12,2%, 12% e 10,2% dos doentes tratados com ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente. As incidências de infeções graves das vias urinárias foram de 0,9%, 0,4% e 0,8% com ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente.

Em 7 outros ensaios clínicos de fase 3 do programa de desenvolvimento da ertugliflozina, as incidências de infeções das vias urinárias foram de 4% e 4,1% para os grupos da ertugliflozina 5 mg e da ertugliflozina 15 mg e de 3,9% para o grupo do placebo. A maioria dos acontecimentos foram ligeiros ou moderados e não foi notificado nenhum caso grave.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A ertugliflozina não demonstrou qualquer toxicidade em indivíduos saudáveis com doses orais únicas de até 300 mg e doses múltiplas de até 100 mg por dia durante 2 semanas. Não foram identificados potenciais sinais e sintomas agudos de sobredosagem.

No caso de uma sobredosagem, aplicar as medidas de suporte habituais (p. ex., remover o material não absorvido do trato gastrointestinal, fazer a monitorização clínica e instituir tratamento de suporte) conforme indicado para o estado clínico do doente. A remoção da ertugliflozina por hemodiálise não foi estudada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), Código ATC: A10BK04.

Mecanismo de ação

O SGLT2 é o transportador predominante responsável pela reabsorção da glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. A ertugliflozina é um inibidor potente, seletivo e reversível do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a ertugliflozina reduz a reabsorção renal da glicose filtrada e diminui o limiar renal para a glicose, aumentando desta forma a excreção urinária da glicose.

Efeitos farmacodinâmicos

Excreção urinária da glicose e volume urinário

Foram observados aumentos dependentes da dose na quantidade de glicose excretada na urina em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes mellitus tipo 2 após a administração de doses únicas e múltiplas de ertugliflozina. Os modelos de dose-resposta indicam que ertugliflozina 5 mg e 15 mg resultam em excreção urinária da glicose (EUG) quase máxima em doentes com diabetes mellitus tipo 2, proporcionando 87% e 96% de inibição máxima, respetivamente.

Eficácia e segurança clínicas

Tanto a melhoria do controlo glicémico como a redução da morbilidade e da mortalidade cardiovascular são partes integrantes do tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

A ertugliflozina foi estudada em monoterapia e em associação com metformina, sitagliptina, uma sulfonilureia, insulina (com ou sem metformina), metformina com sitagliptina, metformina com uma sulfonilureia e comparada com uma sulfonilureia (glimepirida). A ertugliflozina também foi estudada em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e compromisso renal moderado.

A eficácia glicémica e a segurança da ertugliflozina foram estudadas em 7 estudos clínicos de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo ou comparador ativo, envolvendo 4863 doentes com diabetes tipo 2, incluindo um estudo com 468 doentes com compromisso renal moderado. A distribuição racial era de 76,8% caucasianos, 13,3% asiáticos, 5,0% negros e 4,8% outros. Os doentes hispânicos ou latinos representavam 24,2% da população. Os doentes tinham uma média da idade de 57,8 anos (variando dos 21 anos aos 87 anos), com 25,8% dos doentes com ≥ 65 anos de idade e 4,5% com ≥ 75 anos de idade.

Adicionalmente, foi realizado um estudo de resultados cardiovasculares (VERTIS CV). O VERTIS CV incluiu 8246 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, incluindo 1776 doentes com compromisso renal moderado. O VERTIS CV incluiu

também sub-estudos para avaliar a eficácia glicémica e a segurança da ertugliflozina adicionada a outros tratamentos glicémicos.

Controlo glicémico

Monoterapia

Um total de 461 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com a dieta e exercício participou num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 26 semanas para avaliar a eficácia e a segurança de monoterapia com ertugliflozina. Estes doentes, que não estavam a receber qualquer tratamento anti-hiperglicémico habitual, foram aleatorizados para receber ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo administrados uma vez por dia (ver Tabela 2).

Tabela 2: Resultados na semana 26 de um estudo de monoterapia controlado por placebo de ertugliflozina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Valor de base (média)	8,2	8,4	8,1
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-0,8	-1,0	0,2
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,4; -0,9)	
Doentes [N (%)] com HbA1c < 7%	44 (28,2) [§]	54 (35,8) [§]	20 (13,1)
Peso corporal (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Valor de base (média)	94,0	90,6	94,2
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-3,2	-3,6	-1,4
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-1,8 [‡] (-2,6; -0,9)	-2,2 [‡] (-3,0; -1,3)	

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, medicamentos anti-hiperglicémicos anteriores, TFGe basal e a interação do tempo pelo tratamento.

‡ p < 0,001 comparado com o placebo.

§ p < 0,001 comparado com o placebo (baseado em comparações de razão de probabilidade ajustada de um modelo de regressão logística utilizando imputação múltipla para valores de dados em falta).

Ertugliflozina como associação terapêutica adjuvante com metformina

Um total de 621 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina em monoterapia (≥ 1500 mg/dia) participou num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 26 semanas para avaliar a eficácia e a segurança da ertugliflozina em associação com metformina. Os doentes foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo administrados uma vez por dia, para além da continuação da terapêutica habitual com metformina (ver Tabela 3).

Tabela 3: Resultados na semana 26 de um estudo controlado por placebo de ertugliflozina utilizado em associação com metformina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Valor de base (média)	8,1	8,1	8,2
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-0,7	-0,9	-0,0
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)	
Doentes [N (%)] com HbA1c < 7%	73 (35,3) [§]	82 (40,0) [§]	33 (15,8)
Peso corporal (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Valor de base (média)	84,9	85,3	84,5
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-3,0	-2,9	-1,3
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-1,7 [‡] (-2,2; -1,1)	-1,6 [‡] (-2,2; -1,0)	

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, medicamentos anti-hiperglicémicos anteriores, TFGe basal, estrato de aleatorização por estado menopáusico e a interação do tempo pelo tratamento.

‡ $p \leq 0,001$ comparado com o placebo.

§ $p < 0,001$ comparado com o placebo (baseado em comparações de razão de probabilidade ajustada de um modelo de regressão logística utilizando imputação múltipla para valores de dados em falta).

Estudo de ertugliflozina com controlo ativo versus glimepirida como terapêutica adjuvante com metformina

Um total de 1326 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados em monoterapia com metformina participaram num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo, de 52 semanas para avaliar a eficácia e a segurança de ertugliflozina em associação com metformina. Os doentes, que estavam a receber metformina em monoterapia (≥ 1500 mg/dia), foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou glimepirida administrados uma vez por dia, em adição à continuação da terapêutica habitual com metformina. A glimepirida foi iniciada com 1 mg/dia, tendo a dose sido aumentada até uma dose máxima de 6 mg/dia ou 8 mg/dia (dependendo da dose máxima aprovada em cada país) ou até uma dose máxima tolerada, ou tendo a dose sido diminuída para evitar ou controlar a hipoglicemia. A dose diária média de glimepirida foi de 3,0 mg (ver Tabela 4).

Tabela 4: Resultados na semana 52 de um estudo com controlo ativo de comparação de ertugliflozina com glimepirida como terapêutica adjuvante em doentes inadequadamente controlados com metformina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Glimepirida
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Valor de base (média)	7,8	7,8	7,8
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-0,6	-0,6	-0,7
Diferença em relação à glimepirida (média dos MQ [†] , IC 95%)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 [‡] (-0,0; 0,2)	
Doentes [N (%)] com HbA1c < 7%	154 (34,4)	167 (38,0)	190 (43,5)
Peso corporal (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Valor de base (média)	87,9	85,6	86,8
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-3,0	-3,4	0,9
Diferença em relação à glimepirida (média dos MQ [†] , IC 95%)	-3,9 (-4,4; -3,4)	-4,3 [§] (-4,8; -3,8)	

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

[†] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, medicamentos anti-hiperglicémicos anteriores, TFGe basal e a interação do tempo pelo tratamento.

[‡] É declarada não inferioridade quando o limite superior do intervalo de confiança (IC) a 95% bilateral para a diferença média é inferior a 0,3%.

[§] p < 0,001 comparado com a glimepirida.

Estudo fatorial com ertugliflozina e sitagliptina como terapêutica adjuvante com metformina

Um total de 1233 doentes com diabetes tipo 2 participou num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo, de 26 semanas para avaliar a eficácia e a segurança de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg em associação com sitagliptina 100 mg comparado com os componentes individuais. Doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina em monoterapia (≥ 1500 mg/dia) foram aleatorizados para um de cinco braços de tratamento ativo: ertugliflozina 5 mg ou 15 mg, sitagliptina 100 mg ou sitagliptina 100 mg em associação com 5 mg ou 15 mg de ertugliflozina administrados uma vez por dia para além da continuação da terapêutica habitual com metformina (ver Tabela 5).

Tabela 5: Resultados na semana 26 de um estudo fatorial com ertugliflozina e sitagliptina como associação terapêutica adjuvante com metformina comparado com os componentes individuais isolados*

	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 de base (média)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Diferença em relação à 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					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(média dos MQ [†] , IC 95%)					
Doentes [N (%)] com 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 de base (média)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferença em relação à sitagliptina				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(média dos MQ [†] , IC 95%)					

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

[†] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, TFGe basal e a interação do tempo pelo tratamento.

[‡] p < 0,001 comparado com o grupo de controlo.

[§] p < 0,001 comparado com a dose correspondente de ertugliflozina ou sitagliptina (baseado em comparações de razão de probabilidade ajustada de um modelo de regressão logística utilizando imputação múltipla para valores de dados em falta).

Ertugliflozina como associação terapêutica adjuvante com metformina e sitagliptina

Um total de 463 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina (≥ 1500 mg/dia) e sitagliptina 100 mg uma vez por dia participou num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 26 semanas para avaliar a eficácia e a segurança de ertugliflozina. Os doentes foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo administrados uma vez por dia, para além da continuação da terapêutica habitual com metformina e sitagliptina (ver Tabela 6).

Tabela 6: Resultados na semana 26 de um estudo de terapêutica adjuvante de ertugliflozina em associação com metformina e sitagliptina*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Valor de base (média)	8,1	8,0	8,0
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Doentes [N (%)] com HbA1c < 7%	50 (32,1) [§]	61 (39,9) [§]	26 (17,0)
Peso corporal (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Valor de base (média)	87,6	86,6	86,5
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, medicamentos anti-hiperglicémicos anteriores, TFGe basal e a interação do tempo pelo tratamento.

‡ p < 0,001 comparado com o placebo.

§ p < 0,001 comparado com o placebo (baseado em comparações de razão de probabilidade ajustada de um modelo de regressão logística utilizando imputação múltipla para valores de dados em falta).

Associação medicamentosa de ertugliflozina e sitagliptina

Um total de 291 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com a dieta e exercício participou num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 26 semanas para avaliar a eficácia e a segurança da ertugliflozina em associação com sitagliptina. Estes doentes, que não estavam a receber qualquer tratamento habitual anti-hiperglicémico, foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg ou ertugliflozina 15 mg em associação com sitagliptina (100 mg) ou placebo uma vez por dia (ver Tabela 7).

Tabela 7: Resultados na semana 26 de um estudo de associação medicamentosa de ertugliflozina e sitagliptina*

	Ertugliflozina 5 mg + sitagliptina	Ertugliflozina 15 mg + sitagliptina	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Valor de base (média)	8,9	9,0	9,0
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] e IC 95%)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Doentes [N (%)] com HbA1c < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Peso corporal (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Valor de base (média)	90,8	91,3	95,0
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N inclui todos os doentes que receberam, pelo menos, uma dose da medicação do estudo e tiveram, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo e a interação do tempo pelo tratamento.

‡ p < 0,001 comparado com o placebo.

§ p < 0,001 comparado com o placebo (baseado em comparações de razão de probabilidade ajustada de um modelo de regressão logística utilizando imputação múltipla para valores de dados em falta).

Ertugliflozina como associação terapêutica adjuvante com insulina (com ou sem metformina)

Num sub-estudo glicémico do VERTIS CV, de 18 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo, um total de 1065 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, com controlo glicémico inadequado (hemoglobina A1c [HbA1c] entre 7% e 10,5%) com ≥20 unidades/dia de insulina como terapêutica habitual (59% dos doentes tomavam também metformina ≥1500 mg/dia) foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo uma vez por dia (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resultados na semana 18 de um estudo de terapêutica adjuvante de ertugliflozina em associação com insulina (com ou sem metformina) em doentes com diabetes mellitus tipo 2*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Valor de base (média)	8,4	8,4	8,4
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-0,8	-0,8	-0,2
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)	-0,6 [‡] (-0,8; -0,5)	
Doentes [N (%)] com HbA1c < 7%	72 (20,7) [§]	78 (21,1) [§]	37 (10,7)
Peso corporal (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Valor de base (média)	93,8	92,1	93,3
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-1,9	-2,1	-0,2
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-1,6 [‡] (-2,1; -1,1)	-1,9 [‡] (-2,4; -1,4)	

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de

resultado.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, estratificação de insulina, TFGe basal e a interação do tempo pelo tratamento.

‡ $p < 0,001$ comparado com o placebo.

§ $p < 0,001$ comparado com o placebo (baseado em comparações de razão de probabilidade ajustada de um modelo de regressão logística utilizando imputação múltipla para valores de dados em falta).

Ertugliflozina como associação terapêutica adjuvante com metformina e sulfonilureia

Num sub-estudo glicémico do VERTIS CV, de 18 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo, um total de 330 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida com controlo glicémico inadequado (HbA1c entre 7% e 10,5%) e com metformina ≥ 1500 mg/dia e uma sulfonilureia como terapêutica habitual foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo uma vez por dia (ver Tabela 9).

Tabela 9: Resultados na semana 18 de um estudo de terapêutica adjuvante de ertugliflozina em associação com metformina e uma sulfonilureia em doentes com diabetes mellitus tipo 2*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Valor de base (média)	8,4	8,3	8,3
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-0,9	-1,0	-0,2
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,4)	-0,8 [‡] (-1,0; -0,5)	
Doentes [N (%)] com HbA1c < 7%	37 (37,0) [§]	37 (32,7) [§]	15 (12,8)
Peso corporal (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Valor de base (média)	92,1	92,9	90,5
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-2,0	-2,4	-0,5
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-1,6 [‡] (-2,3; -0,8)	-1,9 [‡] (-2,6; -1,2)	

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, TFGe basal e a interação do tempo pelo tratamento.

‡ $p < 0,001$ comparado com o placebo.

§ $p < 0,001$ comparado com o placebo (baseado em comparações de razão de probabilidade ajustada de um modelo de regressão logística utilizando imputação múltipla para valores de dados em falta).

Compromisso renal moderado

Estudo controlado por placebo de 26 semanas

A eficácia da ertugliflozina foi também avaliada em separado num estudo dedicado a doentes diabéticos com compromisso renal moderado (468 doentes com TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²).

As alterações à média dos mínimos quadrados (MQ) (IC 95%) relativamente ao valor da HbA1c basal foram de -0,26 (-0,42; -0,11), de -0,29 (-0,44; -0,14) e de -0,41 (-0,56; -0,27) nos grupos placebo, ertugliflozina 5 mg e ertugliflozina 15 mg, respetivamente. As reduções de HbA1c nos braços de ertugliflozina não foram significativamente diferentes às do placebo. A análise pré-especificada da eficácia glicémica foi contaminada com a utilização concomitante de medicamentos anti-hiperglicémicos não autorizados. Na análise seguinte, excluindo os indivíduos que utilizaram medicamentos não autorizados, ertugliflozina 5 mg e 15 mg foram associadas com reduções corrigidas por placebo de HbA1c de -0,14 (-0,36; 0,08) e -0,33 (-0,55; -0,11).

Estudo controlado por placebo de 18 semanas

No estudo VERTIS CV, 1776 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida tinham compromisso renal moderado (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²). Deste grupo, 1319 doentes tinham uma TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², incluindo 879 doentes expostos a ertugliflozina (ver Tabela 10), e 457 doentes tinham uma TFGe ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m², incluindo 299 doentes expostos a ertugliflozina.

Tabela 10: Resultados na semana 18 de ertugliflozina em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular com TFGe basal de ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²*

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Valor de base (média)	8,2	8,2	8,2
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-0,5	-0,6	-0,3
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,1)	-0,3 [‡] (-0,4; -0,2)	
Peso corporal (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Valor de base (média)	92,1	92,5	92,3
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ [†])	-1,8	-1,9	-0,5
Diferença em relação ao placebo (média dos MQ [†] , IC 95%)	-1,3 [‡] (-1,7; -0,9)	-1,4 [‡] (-1,8; -1,0)	

* N inclui todos os doentes aleatorizados tratados com, pelo menos, uma medição da variável de resultado.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tempo, TFGe basal e a interação do tempo pelo tratamento.

‡ p < 0,001 comparado com o placebo.

Em doentes com uma TFGe ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m², a redução da HbA1c, dos níveis basais para a Semana 18 foi significativamente diferente entre o placebo e ertugliflozina 5 mg mas não foi significativamente diferente entre o placebo e a ertugliflozina 15 mg.

Glicose plasmática em jejum

Em três estudos controlados por placebo, a ertugliflozina resultou em reduções estatisticamente significativas na glicose plasmática em jejum (GPJ). Para ertugliflozina 5 mg e 15 mg, respetivamente, as reduções corrigidas em relação ao placebo na GPJ foram de 1,92 mmol/l e 2,44 mmol/l como monoterapia, de 1,48 mmol/l e 2,12 mmol/l como adjuvante da metformina e de 1,40 mmol/l e 1,74 mmol/l como adjuvante da metformina e sitagliptina.

A associação de ertugliflozina e sitagliptina resultou em reduções significativamente superiores na GPJ comparado com a sitagliptina ou ertugliflozina isoladas ou o placebo. A associação de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg e sitagliptina resultou em reduções incrementais da GPJ entre 0,46 mmol/l e 0,65 mmol/l comparado com a ertugliflozina isolada ou entre 1,02 mmol/l e 1,28 mmol/l comparado com a sitagliptina isolada. As reduções corrigidas em relação ao placebo de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg em associação com sitagliptina foram de 2,16 mmol/l e 2,56 mmol/l.

Eficácia em doentes com HbA1c basal $\geq 8\%$

No estudo de monoterapia realizado com dieta e exercício habituais em doentes com HbA1c basal entre 7% e 10,5%, o subgrupo de doentes do estudo com uma HbA1c basal $\geq 8\%$ tiveram reduções corrigidas em relação ao placebo na HbA1c de 1,11% e 1,52% com ertugliflozina 5 mg ou 15 mg, respetivamente.

No estudo da ertugliflozina adicionada à metformina em doentes com HbA1c basal entre 7% e 10,5%, as reduções corrigidas em relação ao placebo na HbA1c para o subgrupo de doentes no estudo com uma HbA1c basal \geq 9% foram de 1,31% e 1,43% com ertugliflozina 5 mg e 15 mg, respetivamente.

No estudo de doentes inadequadamente controlados com metformina com uma HbA1c basal entre 7,5% e 11%, no subgrupo de doentes com uma HbA1c basal \geq 10%, a associação de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg com sitagliptina resultou em reduções de HbA1c de 2,35% e 2,66% comparado com 2,10%, 1,30% e 1,82% para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e sitagliptina isoladas, respetivamente.

Glicose pós-prandial

No estudo de monoterapia, ertugliflozina 5 mg e 15 mg resultaram em reduções corrigidas em relação ao placebo estatisticamente significativas na glicose pós-prandial (GPP) às 2 horas de 3,83 mmol/l e 3,74 mmol/l.

Pressão arterial

Na semana 26, de três estudos controlados por placebo, a ertugliflozina reduziu a pressão arterial sistólica (PAS). Para a ertugliflozina 5 mg e 15 mg, as reduções estatisticamente significativas corrigidas por placebo na PAS variaram entre 2,9 mmHg e 3,7 mmHg e de 1,7 mmHg a 4,5 mmHg, respetivamente.

Na semana 52 de um estudo com controlo ativo versus glimepirida, as reduções da PAS basal foram de 2,2 mmHg e 3,8 mmHg para a ertugliflozina 5 mg e 15 mg respetivamente, enquanto os indivíduos tratados com glimepirida tiveram um aumento da PAS basal de 1,0 mmHg.

Análise do subgrupo

Em doentes com diabetes tipo 2 tratados com ertugliflozina, foram observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c em subgrupos definidos por idade, género, raça, etnia, região geográfica, índice de massa corporal (IMC) basal, HbA1c basal e duração da diabetes mellitus tipo 2.

Resultados cardiovasculares

O efeito da ertugliflozina no risco cardiovascular em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida foi avaliado no estudo VERTIS CV, um ensaio orientado por acontecimentos, multicêntrico, multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo. O estudo comparou o risco de ocorrer um acontecimento adverso cardiovascular *major* (EACM) com a ertugliflozina e o placebo quando estes foram adicionados a e utilizados concomitantemente com o tratamento padrão para diabetes e doença cardiovascular aterosclerótica.

Um total de 8246 doentes foram aleatorizados (placebo N=2747, ertugliflozina 5 mg N=2752, ertugliflozina 15 mg N=2747) e foram seguidos por uma mediana de 3 anos. A idade média foi 64 anos e aproximadamente 70% eram homens.

Todos os doentes do estudo tinham diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlada no início (HbA1c igual ou superior a 7%). A duração média da diabetes mellitus tipo 2 foi 13 anos, a média da HbA1c basal foi 8,2% e a TFGe média foi 76 ml/min/1,73 m². Inicialmente, os doentes foram tratados com um (32%) ou mais (67%) medicamentos antidiabéticos incluindo metformina (76%), insulina (47%), sulfonilureias (41%), inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (11%) e agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) (3%).

Quase todos os doentes (99%) tinham doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida no início. Aproximadamente 24% dos doentes tinham história de insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação primário do VERTIS CV foi o tempo decorrido até à primeira ocorrência de EACM (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal).

A ertugliflozina demonstrou não-inferioridade versus placebo para EACM (ver Tabela 11). Os resultados para as doses individuais de 5 mg e 15 mg foram consistentes com os resultados dos grupos das doses combinadas.

Em doentes tratados com ertugliflozina, a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca foi inferior à taxa em doentes tratados com placebo (ver Tabela 11 e Figura 1).

Tabela 11: Análise de EACM e dos seus componentes e hospitalização por insuficiência cardíaca do estudo VERTIS CV*

Parâmetro de avaliação [†]	Placebo (N=2747)		Ertugliflozina (N=5499)		Hazard ratio vs. placebo (IC) [‡]
	N (%)	Taxa de acontecimento (por 100 pessoas-ano)	N (%)	Taxa de acontecimento (por 100 pessoas-ano)	
EACM (morte CV, EM não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal)	327 (11,9)	4,0	653 (11,9)	3,9	0,97 (0,85; 1,11)
EM não-fatal	148 (5,4)	1,6	310 (5,6)	1,7	1,04 (0,86; 1,27)
Acidente vascular cerebral não-fatal	78 (2,8)	0,8	157 (2,9)	0,8	1,00 (0,76; 1,32)
Morte CV	184 (6,7)	1,9	341 (6,2)	1,8	0,92 (0,77; 1,11)
Hospitalização por insuficiência cardíaca[#]	99 (3,6)	1,1	139 (2,5)	0,7	0,70 (0,54; 0,90)

N=Número de doentes, IC=Intervalo de confiança, CV=Cardiovascular, EM=Enfarte do miocárdio.

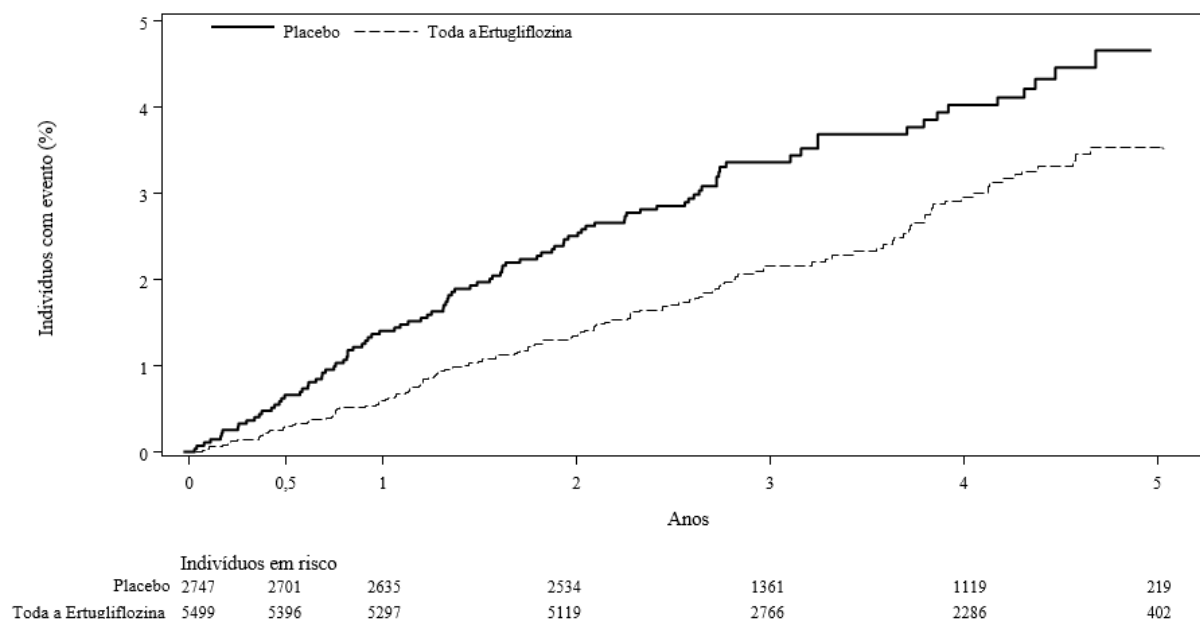
* Conjunto de análise de intenção de tratar.

[†] EACM foi avaliado em indivíduos que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo e, para indivíduos que descontinuaram a medicação do estudo antes do final do estudo, acontecimentos que ocorreram mais do que 365 dias após a última dose da medicação do estudo foram censurados. Foram avaliados outros parâmetros utilizando todos os indivíduos aleatorizados e acontecimentos que ocorreram em qualquer altura após a primeira dose da medicação do estudo e até à última data de contacto. O número total de primeiros acontecimentos foi analisado para cada parâmetro de avaliação.

[‡] Para EACM é apresentado um IC de 95,6%, para os outros parâmetros de avaliação é apresentado um IC de 95%.

[#]Significância estatística não avaliada uma vez que não fazia parte do procedimento analítico sequencial pré-especificado.

Figura 1: Tempo até à primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ertugliflozina em um ou mais subgrupos da população pediátrica em diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Introdução geral

A farmacocinética da ertugliflozina é semelhante em indivíduos saudáveis e doentes com diabetes tipo 2. A AUC e a C_{max} plasmáticas médias do estado estacionário foram de 398 ng.h/ml e de 81 ng/ml, respetivamente, com 5 mg de ertugliflozina uma vez por dia, e de 1193 ng.h/ml e 268 ng/ml, respetivamente, com 15 mg de ertugliflozina uma vez por dia. O estado estacionário é alcançado após 4 a 6 dias de administração uma vez por dia com ertugliflozina. A ertugliflozina não exibe uma farmacocinética dependente do tempo e acumula-se no plasma até 10%-40% após doses múltiplas.

Absorção

Após a administração de uma dose oral única de 5 mg e 15 mg de ertugliflozina, o pico das concentrações plasmáticas (mediana do tempo até concentração plasmática máxima [T_{max}]) de ertugliflozina ocorre 1 hora após a dose em jejum. A C_{max} e a AUC plasmáticas da ertugliflozina aumentam de forma proporcional à dose após doses únicas entre 0,5 mg e 300 mg e após doses múltiplas entre 1 mg e 100 mg. A biodisponibilidade oral absoluta da ertugliflozina após administração de uma dose de 15 mg é de aproximadamente 100%.

A administração de ertugliflozina com uma refeição com alto teor em gordura e altamente calórica diminui a C_{max} da ertugliflozina em 29% e prolonga o T_{max} em 1 hora mas não altera a AUC comparativamente com o jejum. O efeito dos alimentos observado na farmacocinética da ertugliflozina não é considerado clinicamente relevante, e a ertugliflozina pode ser administrada com ou sem alimentos. Em ensaios clínicos de fase 3, a ertugliflozina foi administrada sem levar em conta as refeições.

A ertugliflozina é um substrato dos transportadores glicoproteína-P (gp-P) e das proteínas de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Distribuição

O volume de distribuição médio do estado estacionário da ertugliflozina após uma dose intravenosa é de 86 l. A ligação às proteínas plasmáticas da ertugliflozina é de 93,6% e é independente das concentrações plasmáticas da ertugliflozina. A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada em doentes com compromisso renal ou hepático. A relação de concentração sanguínea/plasmática da ertugliflozina é de 0,66.

A ertugliflozina não é substrato de transportadores aniônicos orgânicos (OAT1, OAT3), de transportadores catiónicos orgânicos (OCT1, OCT2), ou de transportadores polipeptídeos aniônicos orgânicos (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformação

O metabolismo é o principal mecanismo de depuração para a ertugliflozina. A principal via metabólica para a ertugliflozina é a O-glucuronidação mediada por UGT1A9 e UGT2B7 com a formação de dois glucuronídeos que são farmacologicamente inativos para concentrações clinicamente relevantes. O metabolismo (oxidativo) mediado pelo CYP da ertugliflozina é mínimo (12%).

Eliminação

A depuração plasmática sistémica média após uma dose intravenosa de 100 µg foi de 11 l/h. A semivida de eliminação média em doentes com diabetes tipo 2 com função renal normal foi calculada como sendo de 17 horas, com base na análise da farmacocinética populacional. Após a administração de uma solução oral de [¹⁴C]-ertugliflozina a indivíduos saudáveis, aproximadamente 41% e 50% da radioatividade relacionada com o fármaco foi eliminada nas fezes e na urina, respetivamente. Apenas 1,5% da dose administrada foi excretada sob a forma de ertugliflozina inalterada na urina e 34% como ertugliflozina inalterada nas fezes, o que provavelmente se deve à excreção biliar dos metabolitos de tipo glucurónido e à subsequente hidrólise para o fármaco original.

Populações especiais

Compromisso renal

Num estudo de farmacologia clínica de fase 1 em doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (conforme determinado pela TFG_e), após a administração de uma dose única de 15 mg de ertugliflozina, os aumentos médios da AUC da ertugliflozina foram ≤ 1,7 vezes, comparado com indivíduos com uma função renal normal. Estes aumentos da AUC da ertugliflozina não são considerados clinicamente relevantes. Não se constataram diferenças clinicamente significativas nos valores da C_{max} da ertugliflozina entre os grupos de função renal diferente. A excreção urinária da glicose de 24 horas diminuiu com o aumento da gravidade do compromisso renal (ver secção 4.4). A ligação às proteínas plasmáticas da ertugliflozina não foi afetada nos doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

O compromisso hepático moderado (baseado na classificação de Child-Pugh) não resultou num aumento da exposição à ertugliflozina. A AUC da ertugliflozina diminuiu aproximadamente 13% e a C_{max} diminuiu aproximadamente 21% comparado com indivíduos com função hepática normal. Esta diminuição da exposição à ertugliflozina não é considerada clinicamente relevante. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático de classe C (grave) de Child-Pugh. A ligação às proteínas plasmáticas da ertugliflozina não foi afetada nos doentes com compromisso hepático moderado.

População pediátrica

Não foram efetuados estudos com ertugliflozina em doentes pediátricos.

Efeitos da idade, peso corporal, género e raça

Com base numa análise de farmacocinética populacional, a idade, peso corporal, género e raça não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da ertugliflozina.

Interações medicamentosas

Avaliação in vitro da ertugliflozina

Nos estudos *in vitro*, a ertugliflozina e os glucoronídeos da ertugliflozina não inibiram ou inativaram os CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6, ou 3A4, e não induziram os CYPs 1A2, 2B6, ou 3A4. A ertugliflozina e os glucoronídeos da ertugliflozina não inibiram a atividade das UGTs 1A6, 1A9 ou 2B7 *in vitro*. A ertugliflozina foi um fraco inibidor das UGTs 1A1 e 1A4 *in vitro* em concentrações mais elevadas que não são clinicamente relevantes. Os glucoronídeos da ertugliflozina não tiveram efeito nestas isoformas. Assim, é improvável que a ertugliflozina afete a farmacocinética de medicamentos administrados simultaneamente e que sejam eliminados por estas enzimas.

A ertugliflozina ou os glucoronídeos da ertugliflozina não inibem significativamente os transportadores gp-P, OCT2, OAT1 ou OAT3 ou os transportadores polipeptídeos OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Assim, é improvável que a ertugliflozina afete a farmacocinética de medicamentos administrados simultaneamente e que sejam substratos destes transportadores.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade aguda, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Toxicidade geral

Foram realizados estudos de toxicidade oral de dose repetida em ratinhos, ratos e cães durante 13, 26 e 39 semanas, respetivamente. Os sinais de toxicidade, que foram considerados adversos, foram geralmente observados para exposições iguais ou superiores a 77 vezes a exposição não ligada humana (AUC) para a dose máxima recomendada para o ser humano (DMRH) de 15 mg/dia. A maioria da toxicidade foi consistente com a farmacologia relacionada com a perda urinária de glicose e incluía diminuição do peso corporal e de gordura corporal, aumento do consumo de alimentos, diarreia, desidratação, diminuição da glicemia e aumentos de outros parâmetros séricos que refletem um aumento do metabolismo proteico, desequilíbrios da gluconeogénese e dos eletrólitos e alterações urinárias, tais como poliúria, glicosúria e calciúria. As alterações microscópicas relacionadas com a glicosúria e/ou calciúria observadas apenas nos roedores incluíam dilatação dos túbulos renais, hipertrofia da zona glomerulosa das suprarrenais (ratos) e aumento do osso esponjoso (ratos). Não se constataram resultados adversos de toxicidade em cães para 379 vezes a exposição não ligada humana (AUC) para a DMRH de 15 mg/dia, com exceção para a emese.

Carcinogénese

No estudo de carcinogenicidade em ratinhos com 2 anos de duração, a ertugliflozina foi administrada através de sonda gástrica em doses de 5 mg/kg/dia, 15 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia. Não se constataram resultados neoplásicos relacionados com a ertugliflozina para doses até 40 mg/kg/dia (aproximadamente 41 vezes a exposição não ligada humana para a DMRH de 15 mg/dia com base na AUC). No estudo de carcinogenicidade em ratos com 2 anos de duração, a ertugliflozina foi administrada através de sonda gástrica com doses de 1,5 mg/kg/dia, 5 mg/kg/dia e 15 mg/kg/dia. Os resultados neoplásicos relacionados com a ertugliflozina incluíram uma incidência acrescida de feocromocitomas benignos da medula suprarrenal em ratos macho com 15 mg/kg/dia. Este achado foi atribuído a malabsorção de hidratos de carbono, resultando numa homeostase alterada do cálcio e não foi considerado relevante para o risco para o ser humano. O nível sem efeitos observáveis (NOEL) para neoplasia foi de 5 mg/kg/dia (aproximadamente 16 vezes a exposição não ligada humana para a DMRH de 15 mg/dia).

Mutagénese

A ertugliflozina não foi mutagénica ou clastogénica, com ou sem ativação metabólica na mutação inversa microbiana, em ensaios citogenéticos *in vitro* (linfócitos humanos) e no ensaio do micronúcleo *in vivo* em ratos.

Toxicologia reprodutiva

No estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário em ratos, foi administrada ertugliflozina com doses de 5 mg/kg/dia, 25 mg/kg/dia e 250 mg/kg/dia a machos e fêmeas. Não foram observados efeitos na fertilidade para 250 mg/kg/dia (aproximadamente 386 vezes a exposição não ligada humana para a DMRH de 15 mg/dia, com base em comparações da AUC). A ertugliflozina não afetou adversamente os resultados do desenvolvimento em ratos e coelhos com exposições maternas que eram 239 e 1069 vezes, respetivamente, a exposição humana à dose clínica máxima de 15 mg/dia, com base na AUC. Com a dose tóxica para as progenitoras em ratos (250 mg/kg/dia), foram observadas uma viabilidade fetal inferior e uma incidência superior de uma malformação visceral para uma exposição materna de 510 vezes a dose clínica máxima de 15 mg/dia.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, foi observada uma diminuição do crescimento e desenvolvimento pós-natais em ratos quando a ertugliflozina foi administrada desde o dia 6 da gestação até ao dia 21 da lactação com uma dose ≥ 100 mg/kg/dia (que se estima ser 239 vezes a exposição humana à dose clínica máxima de 15 mg/dia, com base na AUC). A maturação sexual foi retardada em ambos os géneros com 250 mg/kg/dia (que se estima ser 620 vezes a DMRH de 15 mg/dia, com base na AUC).

Quando a ertugliflozina foi administrada a ratos juvenis desde o dia pós-natal (DPN) 21 até ao DPN 90, um período de desenvolvimento renal que corresponde ao fim do segundo trimestre e ao terceiro trimestre da gravidez humana, foram observados aumentos do peso dos rins, dilatação da pélvis e túbulos renais e mineralização tubular renal para uma exposição de 13 vezes a dose clínica máxima de 15 mg/dia, com base na AUC. Foram observados efeitos ósseos (fémures mais curtos, aumento do osso trabecular no fémur), bem como efeitos de puberdade retardada para uma exposição de 817 vezes a DMRH de 15 mg/dia, com base na AUC. Os efeitos nos rins e nos ossos não reverteram totalmente após um mês de período de recuperação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)
Lactose mono-hidratada
Glicolato de amido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Hipromelose 2910/6 (E464)
Lactose mono-hidratada
Macrogol 3350 (E1521)
Triacetina (E1518)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alu/PVC/PA/Alu.

Embalagens de 14, 28, 30, 84, 90 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

Embalagens de 30x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Steglatro 5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1267/001

EU/1/18/1267/002

EU/1/18/1267/003

EU/1/18/1267/004

EU/1/18/1267/005

EU/1/18/1267/006

EU/1/18/1267/013

Steglatro 15 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2018

Data da última renovação: 15 de novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA STEGLATRO 5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Steglatro 5 mg comprimidos revestidos por película
ertugliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 5 mg de ertugliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
30x1 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1267/001 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/002 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/003 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/004 (30x1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/005 (84 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/006 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/013 (98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

steglatro 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA STEGLATRO 5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglatro 5 mg comprimidos
ertugliflozina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA STEGLATRO 15 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Steglatro 15 mg comprimidos revestidos por película
ertugliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 15 mg de ertugliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
30x1 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1267/007 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/008 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/009 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/010 (30x1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/011 (84 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/012 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1267/014 (98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

steglatro 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA STEGLATRO 15 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglatro 15 mg comprimidos
ertugliflozina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Steglatro 5 mg comprimidos revestidos por película **Steglatro 15 mg comprimidos revestidos por película** ertugliflozina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Steglatro e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Steglatro
3. Como tomar Steglatro
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Steglatro
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Steglatro e para que é utilizado

O que é Steglatro

Steglatro contém a substância ativa ertugliflozina.

Steglatro é membro de um grupo de medicamentos chamados inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2).

Para que é utilizado Steglatro

- Steglatro diminui os níveis de açúcar no sangue em doentes adultos (com 18 anos de idade ou mais) com diabetes tipo 2.
- Pode também ajudar a prevenir insuficiência cardíaca em doentes com diabetes tipo 2.
- Steglatro pode ser utilizado isolado ou com alguns outros medicamentos que diminuem o açúcar no sangue.
- Tem de continuar a seguir o seu plano alimentar e de exercício enquanto estiver a tomar Steglatro.

Como atua Steglatro

A ertugliflozina atua bloqueando a proteína SGLT2 nos rins. Isto faz com que o açúcar do sangue seja removido na urina.

O que é a diabetes tipo 2?

A diabetes tipo 2 é uma doença na qual o organismo não produz insulina em quantidade suficiente ou a insulina que o organismo produz não atua tão bem como deveria. Isto leva a um nível aumentado de açúcar no sangue. Quando isto acontece, podem surgir problemas de saúde graves, tais como doenças do coração, dos rins, cegueira e má circulação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Steglatro

Não tome Steglatro

- se tem alergia à ertugliflozina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes e enquanto estiver a tomar Steglatro se:

- tem problemas de rins. O seu médico pode pedir análises ao sangue para avaliar o funcionamento dos rins.
- tem ou teve infeções das vias urinárias.
- tem ou teve infeções por leveduras na vagina ou no pénis.
- tem diabetes tipo 1. Steglatro não deve ser utilizado para tratar esta doença uma vez que pode aumentar o risco de cetoacidose diabética nestes doentes.
- toma outros medicamentos para a diabetes; tem maior probabilidade de ter níveis baixos de açúcar no sangue com determinados medicamentos.
- pode estar em risco de desidratação (por exemplo, se estiver a tomar medicamentos que aumentam a produção de urina [diuréticos] ou diminuem a pressão arterial ou se tiver mais de 65 anos de idade). Pergunte como pode prevenir a desidratação.
- tiver perda de peso rápida, tiver enjoos ou vômitos, dor de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço fora do normal, um cheiro adocicado no hálito, um paladar doce ou metálico na boca ou um odor diferente na urina ou suor, contacte um médico ou o hospital mais próximo imediatamente. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética” - um problema que pode surgir com a diabetes devido a níveis aumentados de “corpos cetónicos” na urina ou sangue, detetados em análises clínicas. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode aumentar com o jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, desidratação, diminuições súbitas da dose de insulina ou uma necessidade maior de insulina devido a uma grande cirurgia ou doença grave.

É importante verificar os seus pés regularmente e cumprir com qualquer outro conselho dado pelo seu profissional de saúde relacionado com cuidados com os pés.

Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, vermelhidão ou inchaço nos órgãos genitais ou na área entre os órgãos genitais e o ânus com febre ou sensação de mal-estar geral. Estes sintomas podem ser um sinal de uma infeção rara mas grave ou até potencialmente fatal, denominada fasciite necrotizante do períneo ou gangrena de Fournier, que destrói o tecido abaixo da pele. A gangrena de Fournier tem que ser imediatamente tratada.

Quando este medicamento é utilizado em associação com insulina ou medicamentos que aumentam a libertação de insulina do pâncreas, podem ocorrer níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). O seu médico pode diminuir a dose de insulina ou do outro medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Glicose na urina

Devido à forma como este medicamento atua, a sua urina dará um resultado positivo para o açúcar (glicose) enquanto estiver a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não devem tomar este medicamento. Não se sabe se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Steglatro

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico:

- se está a tomar medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos).
- se está a tomar outros medicamentos que diminuem o açúcar no sangue, tais como insulina ou medicamentos que aumentam a libertação de insulina do pâncreas.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), informe o seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se Steglatro pode ser nefasto para o feto. Se está grávida, fale com o seu médico sobre a melhor forma de controlar o açúcar no sangue durante a gravidez. Não utilize Steglatro se estiver grávida.

Não se sabe se Steglatro passa para o leite materno. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se tomar Steglatro. Não utilize Steglatro se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, tomar este medicamento em associação com insulina ou medicamentos que aumentam a libertação de insulina do pâncreas pode fazer com que os níveis de açúcar no sangue diminuam demasiado (hipoglicemia), o que pode causar sintomas, tais como tremores, transpiração e alterações da visão, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas caso tenha tonturas enquanto estiver a tomar Steglatro.

Steglatro contém lactose

Se o seu médico lhe tiver dito que tem uma intolerância a alguns açúcares contacte o médico antes de tomar este medicamento.

Steglatro contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Steglatro

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

- A dose inicial de Steglatro é um comprimido de 5 mg uma vez por dia. O seu médico vai decidir se deve aumentar a dose para 15 mg.
- O seu médico vai receitar a dose adequada para si. Não altere a sua dose, salvo indicação em contrário do seu médico.

Tomar este medicamento

- Engula o comprimido; se tiver dificuldades em engolir, o comprimido pode ser partido ou esmagado.
- Tome um comprimido todas as manhãs. Tente tomá-lo sempre à mesma hora; isto irá ajudar a lembrar-se de o tomar.
- Pode tomar o seu comprimido com ou sem alimentos.
- Tem de continuar a seguir o seu plano alimentar e de exercício enquanto estiver a tomar Steglatro.

Se tomar mais Steglatro do que deveria

Se tomar demasiado Steglatro, fale com um médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Steglatro

O que fazer no caso de se esquecer de tomar um comprimido depende do tempo que falta até à próxima dose.

- Se faltarem 12 horas ou mais até à próxima dose, tome a dose de Steglatro assim que se lembrar. Depois tome a dose seguinte à hora normal.
- Se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose, ignore a dose em falta. Depois tome a dose seguinte à hora normal.

Não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Steglatro

Não pare de tomar este medicamento sem consultar o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue poderão aumentar se parar de tomar o medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte um médico ou o hospital mais próximo imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

Cetoacidose diabética (raro, pode afetar até 1 em 1000 pessoas)

Estes são os sinais de cetoacidose diabética (ver também a secção “Advertências e precauções”):

- níveis aumentados de “corpos cetónicos” na urina ou sangue
 - perda de peso rápida
 - enjoos ou vômitos
 - dor de estômago
 - sede excessiva
 - respiração rápida e profunda
 - confusão
 - sonolência ou cansaço fora do normal
 - cheiro adocicado no hálito, paladar doce ou metálico na boca ou odor diferente na urina ou suor
- Isto pode ocorrer independentemente do nível de glicose no sangue. O seu médico pode decidir interromper de forma temporária ou permanente o seu tratamento com Steglatro.

Fasciite necrotizante do períneo ou gangrena de Fournier (desconhecido, não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Uma infeção grave dos tecidos moles dos órgãos genitais ou da área entre os órgãos genitais e o ânus (ver secção “Advertências e precauções” para sintomas).

Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima indicados.

Contacte o seu médico logo que possível se notar os seguintes efeitos indesejáveis:

Infeção das vias urinárias (muito frequente, pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

Os sinais de infeção das vias urinárias são:

- sensação de ardor ao urinar
- urina com aspeto turvo
- dor na pélvis ou a meio das costas (quando os rins estão infetados)

Apesar de ser pouco frequente, se tiver febre ou sangue na urina contacte imediatamente o seu médico.

Desidratação (perda excessiva de água do seu organismo; frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas)

Os sintomas de desidratação incluem:

- boca seca
- sentir-se tonto, atordoado ou fraco, especialmente quando se levanta
- desmaio

Pode ter maior probabilidade de ficar desidratado, se:

- tem problemas dos rins
- toma medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos) ou que diminuem a pressão arterial
- tem 65 anos de idade ou mais

Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia; frequente)

O seu médico irá dizer-lhe como tratar o nível baixo de açúcar no sangue e o que fazer se tiver alguns dos sinais ou sintomas a seguir indicados. O médico poderá diminuir a dose de insulina ou de outro medicamento para a diabetes.

Os sinais e sintomas de nível baixo de açúcar no sangue podem incluir:

- dor de cabeça
- sonolência
- irritabilidade
- fome
- tonturas
- confusão
- transpiração
- sentir-se nervoso
- fraqueza
- batimento cardíaco rápido

Contacte o seu médico logo que possível se notar algum dos efeitos indesejáveis acima indicados.

Outros efeitos indesejáveis ao tomar Steglatro:

Muito frequentes

- infeção vaginal por leveduras (sapinhos)

Frequentes

- infeção do pénis por leveduras
- alterações na micção, incluindo necessidade urgente de urinar com mais frequência, em maior quantidade ou de noite
- sede
- comichão vaginal
- análises ao sangue poderão revelar alterações na quantidade de ureia no sangue
- análises ao sangue poderão revelar alterações na quantidade de colesterol total e “mau” (chamado colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL) - um tipo de gordura no sangue)

- análises ao sangue poderão revelar alterações na quantidade de glóbulos vermelhos no sangue (chamada hemoglobina)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- análises ao sangue poderão revelar alterações relacionadas com a função renal (tais como a “creatinina”)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Steglatro

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está deteriorada ou mostra sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Steglatro

- A substância ativa é a ertugliflozina.
 - Cada comprimido revestido por película de Steglatro 5 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 5 mg de ertugliflozina.
 - Cada comprimido revestido por película de Steglatro 15 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 15 mg de ertugliflozina.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), lactose mono-hidratada (ver secção 2), glicolato de amido sódico (Tipo A), estearato de magnésio (E470b).
 - Revestimento por película: hipromelose 2910/6 (E464), lactose mono-hidratada (ver secção 2), macrogol 3350 (E1521), triacetina (E1518), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Steglatro e conteúdo da embalagem

- Steglatro 5 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são de cor rosa, de forma triangular, de 6,4 x 6,6 mm, gravados com “701” numa das faces e lisos na outra face.
- Steglatro 15 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são vermelhos, de forma triangular, de 9,0 x 9,4 mm, gravados com “702” numa das faces e lisos na outra face.

Steglatro está disponível em blisters de Alu/PVC/PA/Alu. As embalagens contêm 14, 28, 30, 84, 90 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis e 30x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

Fabricante

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Bélgica

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: + 372 6144 200

msdeesti@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 888-5300

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: + 47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern
Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland
(Human Health) Limited
Tel: + 353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.