

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Segluomet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Segluomet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

### Segluomet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

### Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

### Segluomet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

### Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, bege, de 18 x 10 mm, oval, gravado com “2.5/850” numa das faces e liso na outra face.

### Segluomet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de cor rosa, de 19,1 x 10,6 mm, oval, gravado com “2.5/1000” numa das faces e liso na outra face.

### Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, castanho-escuro, de 18 x 10 mm, oval, gravado com “7.5/850” numa das faces e liso na outra face.

### Segluomet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, vermelho, de 19,1 x 10,6 mm, oval, gravado com “7.5/1000” numa das faces e liso na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Segluromet é indicado em adultos para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 como um adjuvante da dieta e do exercício:

- em doentes insuficientemente controlados com a sua dose máxima tolerada de metformina isolada
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes em doentes insuficientemente controlados com metformina e estes medicamentos
- em doentes já a fazer tratamento com a associação de ertugliflozina e metformina em comprimidos separados.

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

#### Adultos com função renal normal (taxa de filtração glomerular [TFG] $\geq$ 90 ml/min)

A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia. A dose deve ser individualizada com base no regime atual do doente, eficácia e tolerabilidade utilizando a dose diária recomendada de 5 mg ou 15 mg de ertugliflozina, sem exceder a dose diária máxima recomendada de metformina.

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

#### *Para doentes insuficientemente controlados com metformina (isoladamente ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes)*

A dose inicial recomendada de Segluromet deve fornecer 2,5 mg de ertugliflozina duas vezes por dia (dose diária de 5 mg) e a dose de metformina semelhante à dose que já está a ser tomada. Nos doentes que tolerem uma dose diária total de 5 mg de ertugliflozina, a dose pode ser aumentada para uma dose diária total de 15 mg de ertugliflozina, se for necessário controlo glicémico adicional.

#### *Para doentes que mudem de comprimidos separados de ertugliflozina e metformina*

Os doentes que mudem de comprimidos separados de ertugliflozina (dose diária total de 5 mg ou 15 mg) e metformina para Segluromet devem receber a mesma dose diária de ertugliflozina e metformina que já tomavam ou a dose terapêuticamente apropriada mais próxima de metformina.

Quando Segluromet é utilizado 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).

#### 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 Segluromet ao mesmo tempo.

## Populações especiais

### *Compromisso renal*

A TFG deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Em doentes com risco acrescido de progressão adicional do compromisso renal e em idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3-6 meses (ver secção 4.4).

Não se recomenda iniciar este medicamento em doentes com uma TFG inferior a 45 ml/min (ver secção 4.4).

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).

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2-3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com uma TFG < 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Segluromet, devem utilizar-se os componentes isolados em separado em vez da associação de dose fixa.

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Ertugliflozina</u>
60-89	A dose máxima diária é de 3000 mg.  Pode ser considerada uma redução da dose relativamente ao declínio da função renal.	A dose máxima diária é de 15 mg.  Iniciar com 5 mg. Aumentar a dose para 15 mg, conforme necessário para controlo glicémico.
45-59	A dose máxima diária é de 2000 mg.  A dose inicial é, no máximo, metade da dose máxima.	A dose máxima diária é de 15 mg.  Iniciar com 5 mg. Aumentar a dose para 15 mg, conforme necessário para controlo glicémico.
30-44	A dose máxima diária é de 1000 mg.  A dose inicial é, no máximo, metade da dose máxima.	Não se recomenda iniciar.
< 30	A metformina é contraindicada.	Não recomendada.

### *Compromisso hepático*

Segluromet é contraindicado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 4.4).

### *Idosos*

Os doentes idosos têm maior probabilidade de ter uma função renal diminuída. Uma vez que podem ocorrer anomalias da função renal após o início da ertugliflozina, e tendo conhecimento que a metformina é substancialmente excretada pelos rins, o Segluromet deve ser utilizado com precaução nos idosos. É necessária uma avaliação regular da função renal para ajudar na prevenção de acidose

láctica associada à metformina, particularmente em doentes idosos (ver secção 4.4). 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 Segluromet em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Segluromet deve ser tomado por via oral duas vezes por dia às refeições para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina. 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 às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como, acidose láctica, cetoacidose diabética [CAD]);
- pré-coma diabético;
- insuficiência renal grave (TFG inferior a 30 ml/min), doença renal terminal (DRT) ou doentes a fazer diálise (ver secção 4.4);
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
  - desidratação,
  - infeção grave,
  - choque;
- doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, como:
  - insuficiência cardíaca ou respiratória,
  - enfarte do miocárdio recente,
  - choque;
- compromisso hepático;
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Geral

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

#### Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (vómitos intensos, diarreia, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipoxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar a metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue ( $< 7,35$ ), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato ( $> 5$  mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

#### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. Segluromet deve ser interrompido antes ou no momento do procedimento imagiológico e só deve ser retomado, pelo menos, 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

#### 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).

Segluromet não deve ser iniciado em doentes com uma TFG inferior a 45 ml/min. Segluromet deve ser descontinuado quando a TFG é persistentemente inferior a 45 ml/min.

A TFG deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento e regularmente, daí em diante (ver secção 4.2). Recomenda-se uma monitorização mais frequente da função renal em doentes com uma TFG inferior a 60 ml/min. A metformina é contraindicada em doentes com uma TFG  $< 30$  ml/min e deve ser descontinuada temporariamente na presença de situações que alteram a função renal (ver secção 4.3).

#### Cirurgia

Segluromet tem de ser descontinuado aquando de uma cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só pode ser reiniciada pelo menos 48 horas após a cirurgia ou de ser retomada a alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

#### 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 Segluromet (ver secção 4.8), particularmente em doentes com compromisso da função renal (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou uma depuração da creatinina (ClCr) inferior a 60 ml/min), em doentes idosos ( $\geq 65$  anos), em doentes a tomar diuréticos ou em doentes em terapêutica anti-hipertensora com antecedentes de hipotensão. Antes de iniciar Segluromet, 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 hematócrito) e dos eletrólitos para os doentes a receber ertugliflozina. Deve ser ponderada a interrupção temporária do tratamento 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 fora do normal ou sonolência. 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 Segluromet 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 Segluromet pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar Segluromet, 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 de Segluromet em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e Segluromet não deve ser utilizado 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, foram notificadas amputações não-traumáticas dos membros inferiores (principalmente do dedo do pé) 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.

#### 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 Segluromet (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 de 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, Segluromet 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. O risco de acidose láctica associada à metformina aumenta com a idade do doente porque os doentes idosos têm uma maior probabilidade de ter compromisso hepático, renal ou cardíaco que os 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). Avaliar a função renal mais frequentemente nos doentes idosos.

#### 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 mecanismo de ação da ertugliflozina, os doentes a tomar Segluromet 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 medicamentos contendo inibidores do SGLT2. Devem utilizar-se métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

### Carência de vitamina B<sub>12</sub>

A metformina pode reduzir os níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub>. O risco de níveis baixos de vitamina B<sub>12</sub> aumenta com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento e/ou em doentes com fatores de risco conhecidos por provocar carência de vitamina B<sub>12</sub>. Em caso de suspeita de carência de vitamina B<sub>12</sub> (como anemia ou neuropatia), os níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> devem ser monitorizados. Pode ser necessária a monitorização periódica de vitamina B<sub>12</sub> em doentes com fatores de risco para carência de vitamina B<sub>12</sub>. A terapêutica com metformina deve ser continuada enquanto for tolerada e não for contraindicada e o tratamento corretivo apropriado para a carência de vitamina B<sub>12</sub> deve ser administrado de acordo com as orientações clínicas atuais.

### 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**

Não foram efetuados estudos de interação medicamentosa farmacocinética com Segluromet; contudo, estes tipos de estudo foram efetuados com a ertugliflozina e a metformina, as substâncias ativas individuais de Segluromet.

### Ertugliflozina

#### 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 Segluromet (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 aniões orgânicos (OATP) pela ertugliflozina. Estes aumentos não são considerados clinicamente relevantes.

#### Metformina

##### Utilização concomitante não é recomendada

##### *Álcool*

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

##### *Agentes de contraste iodados*

Segluromet tem de ser interrompido antes ou no momento do procedimento imagiológico e só deve ser retomado, pelo menos, 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

##### Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica, p. ex., AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) II, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas dos recetores da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam estes medicamentos em associação com metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

##### *Transportadores orgânicos catiónicos (OCT)*

A metformina é um substrato de ambos os transportadores OCT1 e OCT2.

A coadministração da metformina com:

- Inibidores do OCT1 (tais como o verapamilo) pode reduzir a eficácia da metformina.
- Indutores do OCT1 (tais como a rifampicina) pode aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina.
- Inibidores do OCT2 (tais como a cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pode diminuir a eliminação renal da metformina o que leva a um aumento da concentração plasmática da metformina.

- Inibidores de ambos OCT1 e OCT2 (tais como crizotinib, olaparib) pode alterar a eficácia e a eliminação renal da metformina.

Recomenda-se precaução, especialmente em doentes com compromisso renal, quando estes medicamentos são coadministrados com metformina uma vez que a concentração plasmática de metformina pode aumentar. Se necessário, pode ser considerado um ajuste posológico de metformina uma vez que os inibidores/indutores do OCT podem alterar a eficácia da metformina.

Os glucocorticoides (administrados por via sistémica e local), os agonistas beta 2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento hipoglicemiante durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Segluromet em mulheres grávidas.

Um limitado número de dados sugere que a utilização de metformina em mulheres grávidas não está associada a um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos com metformina em animais não indicam efeitos nefastos no que respeita a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

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 Segluromet 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 metformina está presente no leite humano. A ertugliflozina e a metformina estão presentes no leite de ratos fêmea lactantes. A ertugliflozina causou efeitos nas crias de ratos amamentadas.

Foram observados efeitos farmacologicamente mediados em ratos juvenis tratados com ertugliflozina (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. Segluromet não deve ser utilizado durante a amamentação.

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Segluromet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Segluromet 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

#### Ertugliflozina e metformina

A segurança de ertugliflozina e metformina administradas concomitantemente foi avaliada em 1083 doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas num conjunto de dois ensaios controlados por placebo: ertugliflozina como terapêutica adjuvante da metformina e ertugliflozina como terapêutica adjuvante da sitagliptina e metformina (ver secção 5.1). A incidência e o tipo de reações adversas nestes dois ensaios foram semelhantes aos das reações adversas observadas com as monoterapias individuais de ertugliflozina e metformina, como descrito a seguir na Tabela 1.

#### Ertugliflozina

A segurança e tolerabilidade de 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*

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**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b> Frequência	<b>Reação adversa</b>
<b>Infeções e infestações</b>	
Muito frequentes	Infeções das vias urinárias <sup>†,1</sup> Infeção micótica vulvovaginal e outras infeções micóticas genitais femininas <sup>*,†,1</sup>
Frequentes	Balanite por Candida e outras infeções micóticas genitais masculinas <sup>*,†,1</sup>
Desconhecido	Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)*
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Hipoglicemia <sup>*,†,1</sup> , Diminuição/Carência de vitamina B <sub>12</sub> <sup>*,2</sup>
Raros	CAD <sup>*,†,1</sup>
Muito raros	Acidose láctica <sup>*,2</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Alteração do paladar <sup>2</sup>
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Depleção de volume <sup>*,†,1</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Sintomas gastrointestinais <sup>§,2</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite <sup>2</sup> , Prova da função hepática anormal <sup>2</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito raros	Eritema <sup>2</sup> , Prurido <sup>2</sup> , Urticária <sup>2</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes	Aumento da micção <sup>¶,1</sup>
Pouco frequentes	Disúria <sup>1</sup> , Creatininemia aumentada/Taxa de filtração glomerular diminuída <sup>†,1</sup>
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes	Prurido vulvovaginal <sup>1</sup>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Sede <sup>#,1</sup>

<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes	Lípidos do soro alterados <sup>p,1</sup> , Hemoglobina aumentada <sup>q,1</sup> , Azoto ureico no sangue aumentado <sup>à,1</sup>

<sup>1</sup> Reação adversa com ertugliflozina.

<sup>2</sup> Reação adversa com metformina

\* Ver secção 4.4.

† Ver subsecções a seguir para obter informação adicional.

§ Sintomas gastrointestinais tais como náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem com mais frequência durante o início da terapêutica e na maioria dos casos resolvem-se espontaneamente.

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

# Inclui: sede e polidipsia.

<sup>p</sup> 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 triglicerídeos versus placebo foram, respetivamente -3,9% e -1,7% versus 4,5%.

<sup>q</sup> 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%).

<sup>à</sup> A proporção de indivíduos com qualquer ocorrência de aumento dos valores de azoto ureico no sangue ≥ 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

### Ertugliflozina

#### *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<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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<sub>e</sub> de 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 insulina, 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>.

#### *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 reportada 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**

No caso de uma sobredosagem com Segluromet, 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.

#### Ertugliflozina

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. A remoção da ertugliflozina por hemodiálise não foi estudada.

#### Metformina

Ocorreu sobredosagem com cloridrato de metformina, incluindo a ingestão de quantidades superiores a 50 g. Foi reportada hipoglicemia em aproximadamente 10% dos casos, mas não foi estabelecida qualquer associação causal com o cloridrato de metformina. Foi reportada acidose láctica em aproximadamente 32% dos casos de sobredosagem com metformina (ver secção 4.4). A acidose láctica é uma urgência médica e tem de ser tratada no hospital. A metformina é dialisável com uma depuração de até 170 ml/min, sob boas condições hemodinâmicas. Por conseguinte, a hemodiálise pode ser útil para a remoção da metformina acumulada em doentes com suspeita de sobredosagem com metformina.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, associações de medicamentos anti-hiperglicemiantes orais, Código ATC: A10BD23.

#### Mecanismo de ação

Segluromet associa dois agentes anti-hiperglicémicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a ertugliflozina, um inibidor do SGLT2 e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

#### Ertugliflozina

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.

### Metformina

A metformina é um agente anti-hiperglicémico que melhora a tolerância à glicose em doentes com diabetes tipo 2, diminuindo a glicemia basal e pós-prandial. Os seus mecanismos de ação farmacológicos são diferentes dos de outras classes de agentes anti-hiperglicémicos orais. A metformina diminui a produção hepática de glicose, diminui a absorção intestinal de glicose e melhora a sensibilidade à insulina ao aumentar a absorção e utilização periféricas da glicose. Ao contrário das sulfonilureias, a metformina não causa hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 ou em indivíduos normais, exceto em circunstâncias especiais (ver secção 4.5) e não causa hiperinsulinemia. Com a terapêutica com metformina, a excreção de insulina permanece inalterada, enquanto os níveis de insulina em jejum e a resposta da insulina plasmática ao longo dia podem, efetivamente, diminuir.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### Ertugliflozina

##### *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.

#### Controlo glicémico

A eficácia glicémica e a segurança da ertugliflozina em associação com a metformina foram estudadas em 4 estudos clínicos de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e comparador ativo, envolvendo 3643 doentes com diabetes tipo 2. Nos quatro estudos, a distribuição racial variava entre 66,2% e 80,3% caucasianos, 10,6% e 20,3% asiáticos, 1,9% e 10,3% negros e 4,5% e 7,4% outros. Os doentes hispânicos ou latinos representavam 15,6% a 34,5% da população. A média etária dos doentes nestes quatro estudos variava entre 55,1 e 59,1 anos (intervalo de 21 anos a 86 anos); 15,6% a 29,9% dos doentes tinham  $\geq 65$  anos de idade e 0,6% a 3,8% tinham  $\geq 75$  anos de idade.

#### *Ertugliflozina como associação terapêutica adjuvante com metformina*

Um total de 621 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ( $\geq 1500$  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 2).

**Tabela 2: Resultados na semana 26 de um estudo controlado por placebo de ertugliflozina utilizada em associação com metformina\***

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

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

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0,001$  comparado com o placebo.

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  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 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 isolados. Doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ( $\geq 1500$  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 em adição à continuação da terapêutica habitual com metformina (ver Tabela 3).

**Tabela 3: Resultados na semana 26 de um estudo fatorial com ertugliflozina e sitagliptina como associação terapêutica adjuvante com metformina comparado com os componentes individuais isolados\***

	<b>Ertugliflozina 5 mg</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>	<b>Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina 100 mg</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valor de base (média)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ <sup>†</sup> )	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Diferença em relação à Sitagliptina				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
Ertugliflozina 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozina 15 mg (média dos MQ <sup>†</sup> , IC 95%)					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)
<b>Doentes [N (%)] com HbA1c &lt; 7%</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 (52,3) <sup>§</sup>	120 (49,2) <sup>§</sup>
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valor de base (média)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Alteração relativamente ao valor de base (média dos MQ <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferença em relação à sitagliptina (média dos MQ <sup>†</sup> , IC 95%)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,6)

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

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

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparado com o grupo de controlo.

<sup>§</sup> 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 ( $\geq 1500$  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 da ertugliflozina. Os doentes foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo administrados uma vez por dia, em adição à continuação da terapêutica habitual com metformina e sitagliptina (ver Tabela 4).

**Tabela 4: Resultados na semana 26 de um estudo de terapêutica adjuvante de ertugliflozina em associação com metformina e sitagliptina\***

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

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

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

<sup>‡</sup> p ≤ 0,001 comparado com o placebo.

<sup>§</sup> 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 com metformina em monoterapia 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 mg (ver Tabela 5).

**Tabela 5: 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\***

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

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

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

<sup>‡</sup> 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%.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparado com a glimepirida.

*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  $\geq 20$  unidades/dia de insulina como terapêutica habitual (59% dos doentes tomavam também metformina  $\geq 1500$  mg/dia) foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo uma vez por dia (ver Tabela 6).

**Tabela 6: 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\***

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

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

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

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

<sup>§</sup> 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 7).

**Tabela 7: 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\***

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

#### *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 com uma terapêutica habitual com metformina resultou em reduções significativamente superiores na GPJ comparado com a sitagliptina ou ertugliflozina isoladas. A associação de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg e sitagliptina resultou em reduções incrementais da GPJ de 0,46 mmol/l e 0,65 mmol/l comparado com a ertugliflozina isolada ou 1,02 mmol/l e 1,28 mmol/l comparado com a sitagliptina isolada, respetivamente.

#### *Eficácia em doentes com HbA1c basal ≥ 9%*

No estudo de ertugliflozina em associação com 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 com uma HbA1c basal ≥ 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 ≥ 10%, a associação de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg com sitagliptina resultou em reduções da HbA1c de 2,35% e 2,66%, respetivamente, comparado com 2,10%, 1,30% e 1,82% para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e sitagliptina isoladas, respetivamente.

#### *Pressão arterial*

Em associação com a metformina, a ertugliflozina 5 mg e 15 mg proporcionou reduções estatisticamente significativas corrigidas por placebo da pressão arterial sistólica (PAS) de 3,7 mmHg e 4,5 mmHg, respetivamente. Em associação à metformina e sitagliptina, a ertugliflozina 5 mg e

15 mg proporcionou reduções estatisticamente significativas corrigidas por placebo da PAS de 2,9 mmHg e 3,9 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 ertugliflozina 5 mg e 15 mg, respetivamente enquanto que 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 em associação com metformina, foram observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c em subgrupos definidos por idade, género, raça, etnicidade, 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 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 m<sup>2</sup>. 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 antecedentes 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 8). 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 8 e Figura 1).



**Tabela 8: Análise de EACM e dos seus componentes e hospitalização por insuficiência cardíaca do estudo VERTIS CV\***

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

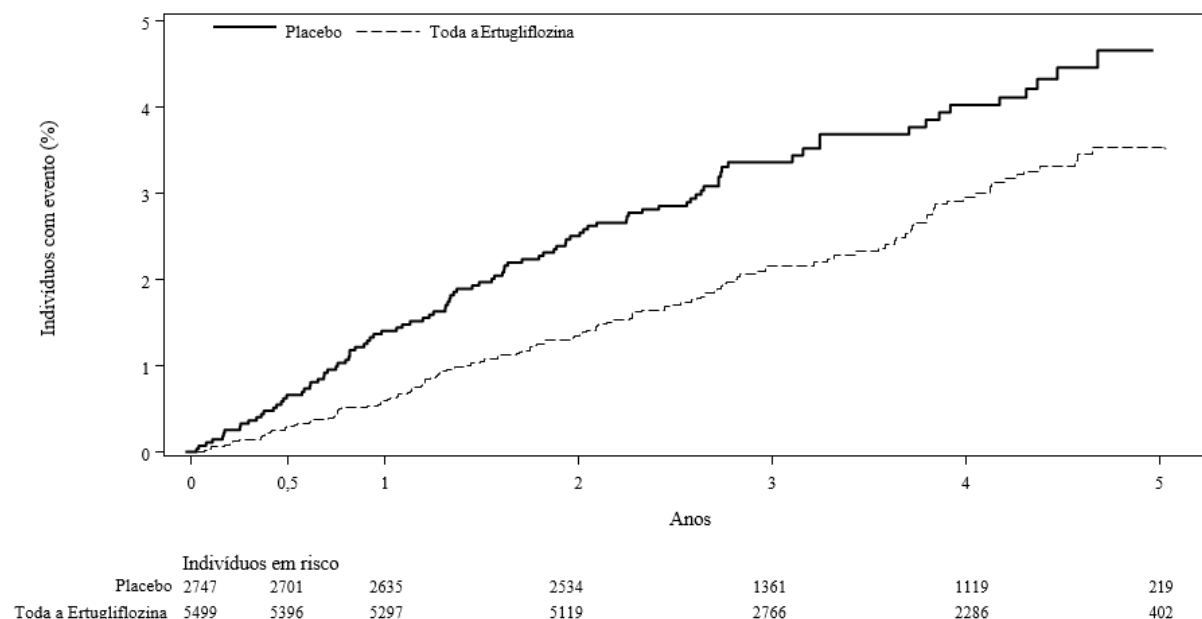
\* Conjunto de análise de intenção de tratar.

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> Para EACM é apresentado um IC de 95,6%, para os outros parâmetros de avaliação é apresentado um IC de 95%.

<sup>#</sup> 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 dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Segluromet em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Segluromet

Segluromet demonstrou ser bioequivalente à coadministração de doses correspondentes de comprimidos de ertugliflozina e metformina.

### Ertugliflozina

#### 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.

Os efeitos de uma refeição com alto teor em gordura na farmacocinética da ertugliflozina e da metformina quando administradas sob a forma de comprimidos de Segluromet são comparáveis aos notificados para os comprimidos individuais. Os alimentos não tiveram qualquer efeito significativo na  $AUC_{inf}$  da ertugliflozina ou da metformina, mas reduziram a  $C_{max}$  média da ertugliflozina em cerca de 41% e a  $C_{max}$  da metformina em cerca de 29% comparado com o jejum.

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 sistêmica 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 [<sup>14</sup>C]-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 glucuronídeo 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<sub>e</sub>), 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<sub>max</sub> da ertugliflozina entre os grupos com 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<sub>max</sub> 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 glucuronídeos 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 glucoronidos 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 glucoronidos 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 glucoronidos 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.

## Metformina

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de cloridrato de metformina em jejum é de aproximadamente 50-60%. Estudos utilizando doses únicas orais de comprimidos de 500 mg a 1500 mg e de 850 mg a 2550 mg de cloridrato de metformina indicam que não existe proporcionalidade de dose com doses crescentes, o que se deve a uma diminuição da absorção e não a uma alteração na eliminação. Com as doses clínicas e os regimes posológicos habituais de comprimidos de cloridrato de metformina, as concentrações plasmáticas de metformina do estado estacionário são alcançadas dentro de 24-48 horas e são geralmente <1 µg/ml. Durante ensaios clínicos controlados de metformina, os níveis plasmáticos máximos de metformina não excederam 5 µg/ml, mesmo com as doses máximas.

Os alimentos diminuem a extensão e retardam ligeiramente a absorção da metformina, como demonstrado por uma  $C_{max}$  aproximadamente 40% mais baixa, uma AUC 25% mais baixa e um prolongamento de 35 minutos do  $T_{max}$  após a administração de um único comprimido de 850 mg de metformina com alimentos, comparado com um comprimido com a mesma concentração administrado em jejum. A relevância clínica destes decréscimos é desconhecida.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente (V/F) da metformina após doses orais únicas de comprimidos de 850 mg de cloridrato de metformina teve uma média de  $654 \pm 358$  l. A ligação da metformina às proteínas plasmáticas é insignificante. A metformina distribui-se pelos eritrócitos.

### Biotransformação

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos no ser humano.

### Eliminação

A depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes superior à da depuração da creatinina, o que indica que a excreção tubular é a principal via da eliminação da metformina. Após administração oral, aproximadamente 90% da metformina absorvida é eliminada por via renal nas primeiras 24 horas, com uma semivida de eliminação plasmática de cerca de 6,2 horas.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Em doentes com decréscimo da função renal, a semivida plasmática e sanguínea da metformina é prolongada e a depuração renal é diminuída proporcionalmente ao decréscimo na TFGe (ver secções 4.3 e 4.4).

### *Compromisso hepático*

Não foram efetuados estudos de farmacocinética da metformina em doentes com insuficiência hepática.

### *Efeitos da idade, peso corporal, género e raça*

Dados limitados de estudos controlados de farmacocinética da metformina em indivíduos idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total da metformina está diminuída, a semivida está prolongada e a  $C_{max}$  está aumentada, comparativamente com indivíduos jovens saudáveis. Destes dados, parece que a alteração na farmacocinética da metformina com o envelhecimento se deve principalmente a uma alteração da função renal.

Os parâmetros farmacocinéticos da metformina não foram significativamente diferentes entre indivíduos normais e doentes com diabetes tipo 2, quando analisados de acordo com o género. De forma semelhante, em estudos clínicos controlados em doentes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicémico da metformina foi comparável em homens e mulheres.

Não foram efetuados estudos de parâmetros farmacocinéticos da metformina de acordo com a raça. Em estudos clínicos controlados da metformina em doentes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicémico foi comparável em caucasianos (N = 249), negros (N = 51) e hispânicos (N = 24).

## **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

#### Ertugliflozina

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

#### Ertugliflozina

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).

### Metformina

Foram efetuados estudos de carcinogenicidade de longa duração em ratos (administração durante 104 semanas) e ratinhos (administração durante 91 semanas) com doses iguais ou inferiores a 900 mg/kg/dia e 1500 mg/kg/dia, respetivamente. Ambas as doses são aproximadamente quatro vezes a dose diária máxima recomendada para o ser humano de 2000 mg baseado em comparações da área de superfície corporal. Não foi encontrada evidência de carcinogenicidade com metformina em ratinhos macho ou fêmea. De forma semelhante, não foi observado potencial tumorigénico com metformina em ratos macho. Constatou-se, no entanto, uma incidência aumentada de pólipos uterinos estromais benignos em ratos fêmea tratados com 900 mg/kg/dia.

### Mutagénesis

#### Ertugliflozina

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.

#### Metformina

Não se constataram evidências de potencial mutagénico da metformina nos seguintes testes *in vitro*: Teste de Ames (*S. typhimurium*), teste de mutação genética (células de linfoma de ratinho), ou teste de aberrações cromossómicas (linfócitos humanos). Os resultados do ensaio do micronúcleo *in vivo* em ratinhos também foram negativos.

### Toxicologia reprodutiva

#### Ertugliflozina

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 de 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  $\geq 100$  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.

### Metformina

A fertilidade de ratos macho ou fêmea não foi afetada pela metformina administrada com doses até 600 mg/kg/dia, o que é aproximadamente três vezes a dose diária máxima recomendada para o ser humano baseado em comparações da área de superfície corporal. A metformina não afetou adversamente os resultados do desenvolvimento quando administrada a ratos e coelhos com doses até 600 mg/kg/dia. Isto representa uma exposição de cerca de 2 e 6 vezes a exposição à dose diária máxima recomendada para o ser humano de 2000 mg baseado em comparações da área de superfície corporal para ratos e coelhos, respectivamente. A determinação das concentrações fetais demonstrou uma barreira placentária parcial à metformina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Povidona K29-32 (E1201)  
Celulose microcristalina (E460)  
Crospovidona (E1202)  
Laurilsulfato de sódio (E487)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento por película

#### *Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película e Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose (E464)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Cera de carnaúba (E903)

#### *Segluromet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película e Segluromet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose (E464)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Cera de carnaúba (E903)

### **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, 56, 60, 168, 180 e 196 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**

#### Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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

#### Segluromet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

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

#### Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1265/015  
EU/1/18/1265/016



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

Segluromet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

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

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

Data da primeira autorização: 23 de março de 2018  
Data da última renovação: 09 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 libertação do lote

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

## **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 SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-pirotglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30x1 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
168 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película  
196 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/1/18/1265/001 (14 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/002 (28 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/003 (30x1 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/004 (56 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/005 (60 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/006 (168 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/007 (180 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/029 (196 comprimidos revestidos por película)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 2,5 mg/850 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA SEGLUROMET 2,5 mg/850 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

49 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/1/18/1265/029

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 2,5 mg/850 mg

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER PARA SEGLUOMET 2,5 mg/850 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

**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 SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30x1 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
168 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película  
196 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/1/18/1265/008 (14 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/009 (28 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/010 (30x1 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/011 (56 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/012 (60 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/013 (168 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/014 (180 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/030 (196 comprimidos revestidos por película)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 2,5 mg/1000 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

49 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/1/18/1265/030

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 2,5 mg/1000 mg

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER PARA SEGLUOMET 2,5 mg/1000 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluomet 2,5 mg/1000 mg comprimidos  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

**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 SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30x1 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
168 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película  
196 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/1/18/1265/015 (14 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/016 (28 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/017 (30x1 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/018 (56 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/019 (60 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/020 (168 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/021 (180 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/031 (196 comprimidos revestidos por película)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 7,5 mg/850 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA SEGLUROMET 7,5 mg/850 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

49 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/1/18/1265/031

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 7,5 mg/850 mg

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER PARA SEGLUOMET 7,5 mg/850 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

**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 SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30x1 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
168 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película  
196 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/1/18/1265/022 (14 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/023 (28 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/024 (30x1 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/025 (56 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/026 (60 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/027 (168 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/028 (180 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/18/1265/032 (196 comprimidos revestidos por película)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 7,5 mg/1000 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluromet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém ácido L-pirolutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

49 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/1/18/1265/032

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

segluomet 7,5 mg/1000 mg

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**



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

**BLISTER PARA SEGLUOMET 7,5 mg/1000 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Segluomet 7,5 mg/1000 mg comprimidos  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

**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

**Segluromet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película**  
**Segluromet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película**  
**Segluromet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película**  
**Segluromet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película**  
ertugliflozina/cloridrato de metformina

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

### **1. O que é Segluromet e para que é utilizado**

#### **O que é Segluromet**

Segluromet contém duas substâncias ativas, ertugliflozina e metformina. Cada uma delas pertence a um grupo de medicamentos chamados “antidiabéticos orais”. Estes medicamentos são ingeridos para tratar a diabetes.

- A ertugliflozina pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2).
- A metformina pertence a um grupo de medicamentos chamados biguanidas.

#### **Para que é utilizado Segluromet**

- Segluromet 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.
- Segluromet pode ser utilizado em vez de tomar ertugliflozina e metformina em comprimidos separados.
- Segluromet 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 Segluromet.

#### **Como atua Segluromet**

- A ertugliflozina atua bloqueando a proteína SGLT2 nos rins. Isto faz com que o açúcar do sangue seja removido na urina.
- A metformina atua diminuindo a produção de açúcar (glicose) no fígado.

#### **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 Segluromet

### Não tome Segluromet

- se tem alergia à ertugliflozina ou à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem função renal gravemente diminuída ou se precisa de diálise.
- se tem diabetes não controlada com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso rápida, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” a seguir) ou cetoacidose. A cetoacidose é uma situação em que substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, o que pode resultar em pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se tem uma infeção grave ou está desidratado.
- se teve recentemente um ataque do coração ou tem problemas graves da circulação, tais como “choque” ou dificuldades em respirar.
- se tem problemas de fígado.
- se bebe grandes quantidades de álcool, quer regularmente ou ocasionalmente (por favor consulte a secção “Segluromet com álcool”).

Não tome Segluromet se alguma destas situações se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico antes de tomar Segluromet.

### Advertências e precauções

#### Risco de acidose láctica

Segluromet pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave chamado acidose láctica, particularmente quando os rins não estão a funcionar adequadamente. O risco de desenvolver acidose láctica é também aumentado no caso de diabetes não controlada, infeções graves, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informação a seguir), problemas de fígado e qualquer outro problema de saúde no qual uma parte do corpo tem um fornecimento de oxigénio reduzido (tal como uma doença cardíaca grave aguda).

Se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico para obter mais instruções.

**Pare de tomar Segluromet durante um curto período de tempo se tiver um problema que possa estar associado a desidratação** (perda significativa de líquidos corporais), tais como vômitos intensos, diarreia, febre, exposição ao calor ou se estiver a beber menos líquidos do que é normal. Fale com o seu médico para obter mais instruções.

**Pare de tomar Segluromet e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver alguns dos sintomas de acidose láctica**, pois esta situação pode resultar em coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de estômago (dor abdominal)
- câibras musculares
- uma sensação geral de mal-estar com cansaço intenso
- dificuldade em respirar
- temperatura corporal e batimento cardíaco reduzidos

A acidose láctica é uma urgência médica e tem de ser tratada no hospital.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes e enquanto estiver a tomar Segluromet 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 infecções por leveduras na vagina ou no pênis.
- tem diabetes tipo 1. Segluromet 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 poderá 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.

Se necessitar de uma grande cirurgia tem de parar de tomar Segluromet durante e algum tempo após o procedimento. O seu médico vai decidir quando tem de parar e quando deve reiniciar o seu tratamento com Segluromet.

Durante o tratamento com Segluromet, o seu médico irá verificar a sua função renal pelo menos uma vez por ano ou mais frequentemente se for idoso e/ou a sua função renal estiver a piorar.

### **Glicose na urina**

Devido à forma como Segluromet 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 Segluromet**

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

Poderá ter de fazer análises mais frequentes à glicose no sangue e à função renal ou o seu médico poderá ter de ajustar a dose de Segluromet. 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 está a tomar medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINEs e inibidores da COX-2, tais como ibuprofeno e celecoxib).
- se está a tomar determinados medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial (inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II).
- se está a tomar corticosteroides (utilizados no tratamento de várias doenças, como inflamação grave da pele ou asma).
- se está a tomar agonistas beta-2 como o salbutamol ou a terbutalina (utilizados no tratamento da asma).
- se está a tomar medicamentos que podem alterar a quantidade de metformina no sangue, especialmente se tiver função renal diminuída (verapamilo, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib ou olaparib).

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

Se necessitar de uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, para fazer um raio X ou uma tomografia, tem de parar de tomar Segluromet antes ou no momento da injeção. O seu médico vai decidir quando tem de parar e quando deve reiniciar o seu tratamento com Segluromet.

### **Segluromet com álcool**

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Segluromet pois pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

### **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 Segluromet 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 deve utilizar Segluromet se estiver grávida.

Não se sabe se Segluromet passa para o leite materno. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se tomar este medicamento. Não deve utilizar Segluromet 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 Segluromet.

### **Segluromet 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 Segluromet**

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 recomendada de Segluromet é um comprimido duas vezes por dia.
- A dose de Segluromet que tomar vai depender da sua doença e da quantidade de ertugliflozina e metformina necessárias para controlar o seu açúcar no sangue.
- 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 duas vezes por dia. Tente tomá-lo sempre à mesma hora todos os dias; isto irá ajudar a lembrar-se de o tomar.
- É preferível tomar o comprimido às refeições. Isto irá diminuir a probabilidade de ter problemas de estômago.
- Tem de continuar a seguir o seu plano alimentar e de exercício enquanto estiver a tomar Segluromet.

### **Se tomar mais Segluromet do que deveria**

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

### **Caso se tenha esquecido de tomar Segluromet**

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 Segluromet 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 ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Segluromet**

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:**

#### **Acidose láctica (muito raro, pode afetar até 1 em 10 000 pessoas)**

Segluromet pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, tem de parar de tomar Segluromet e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo, pois a acidose láctica pode resultar em coma.

### **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 Segluromet.

### **Fasciíte 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 sua 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 incluem:**

#### **Muito frequentes**

- infecção vaginal por leveduras (sapinhos)
- sensação de mal-estar (náuseas)
- vômitos
- diarreia
- dor de estômago
- perda de apetite

#### **Frequentes**

- infecção do pénis por leveduras
- alterações na micção, incluindo necessidade urgente de urinar com mais frequência, em maior quantidade ou de noite
- sede
- comichão vaginal
- alteração do paladar
- 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)
- níveis diminuídos ou baixos de vitamina B<sub>12</sub> no sangue (os sintomas podem incluir cansaço extremo (fadiga), língua ferida e vermelha (glossite), formigueiro (parestesia) ou pele pálida ou amarela). O seu médico pode solicitar alguns exames para descobrir a causa dos sintomas porque alguns deles podem também ser causados pela diabetes ou por outros problemas de saúde não relacionados.

#### **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”)

#### **Muito raros**

- alterações em análises da função hepática
- hepatite (um problema do fígado)
- urticária
- vermelhidão da pele
- comichão

#### **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 Segluromet**

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 Segluomet**

- As substâncias ativas são a ertugliflozina e a metformina.
  - Cada comprimido revestido por película de Segluomet 2,5 mg/850 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.
  - Cada comprimido revestido por película de Segluomet 2,5 mg/1000 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 2,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.
  - Cada comprimido revestido por película de Segluomet 7,5 mg/850 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.
  - Cada comprimido revestido por película de Segluomet 7,5 mg/1000 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 7,5 mg de ertugliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: povidona (K29-32) (E1201), celulose microcristalina (E460), crospovidona (E1202), laurilsulfato de sódio (E487), estearato de magnésio (E470b).
  - Revestimento por película: Comprimidos de Segluomet 2,5 mg/850 mg e comprimidos de Segluomet 7,5 mg/850 mg: hipromelose (E464), hidroxipropilcelulose (E463), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro negro (E172), cera de carnaúba (E903).  
Comprimidos de Segluomet 2,5 mg/1000 mg e comprimidos de Segluomet 7,5 mg/1000 mg: hipromelose (E464), hidroxipropilcelulose (E463), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), cera de canaúba (E903).

### **Qual o aspeto de Segluomet e conteúdo da embalagem**

- Segluomet 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película beges, de 18 x 10 mm, ovais, gravados com “2.5/850” numa das faces e lisos na outra face.
- Segluomet 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película de cor rosa, de 19,1 x 10,6 mm, ovais, gravados com “2.5/1000” numa das faces e lisos na outra face.
- Segluomet 7,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película castanho-escuro, de 18 x 10 mm, ovais, gravados com “7.5/850” numa das faces e lisos na outra face.
- Segluomet 7,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película vermelhos, de 19,1 x 10,6 mm, ovais, gravados com “7.5/1000” numa das faces e lisos na outra face.

Segluromet está disponível em blisters de Alu/PVC/PA/Alu. As embalagens contêm 14, 28, 56, 60, 168, 180 e 196 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 e Fabricante**

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

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
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

#### **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 & 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

#### **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

**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

**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>.