ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 5 mg de ertugliflozina e fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 15 mg de ertugliflozina e fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, beges, de forma amendoada, de 12 x 7,4 mm, gravados com "554" numa das faces e lisos na outra face.

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, castanhos, de forma amendoada, de 12 x 7,4 mm, gravados com "555" numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Steglujan é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício:

- para melhorar o controlo glicémico quando a metformina e/ou uma sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan não proporcionam um controlo glicémico adequado.
- em doentes já a fazer tratamento com a associação de ertugliflozina e sitagliptina em comprimidos separados.

(Para resultados dos estudos que dizem respeito a associações e a efeitos no controlo glicémico, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada é de 5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina uma vez por dia. Nos doentes que tolerem a dose inicial, a dose pode ser aumentada para 15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina uma vez por dia, se for necessário controlo glicémico adicional.

Para doentes tratados com ertugliflozina que mudem para Steglujan, a dose de ertugliflozina pode ser mantida.

Quando Steglujan 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).

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

Dose em falta

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

Populações especiais

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

Não se recomenda iniciar este medicamento em doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 ou uma depuração da creatinina (ClCr) inferior a 45 ml/min (ver secção 4.4).

Em doentes com uma TFGe $\geq$ 45 a < 60 ml/min/1,73 m^2, Steglujan deve ser iniciado com 5 mg/100 mg podendo a dose ser aumentada para 15 mg/100 mg, conforme necessário para controlo glicémico.

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

Steglujan deve ser descontinuado quando a TFGe é persistentemente inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 ou a ClCr é persistentemente inferior a 45 ml/min.

A associação de dose fixa de ertugliflozina e sitagliptina não deve ser utilizada em doentes com compromisso renal grave, com doença renal terminal (DRT) ou a fazer diálise, uma vez que não existem dados clínicos que suportem a eficácia nestes doentes.

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste posológico de Steglujan nos doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Steglujan não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e não é recomendado para utilização nestes doentes (ver secção 5.2).

Idosos
Não é recomendado qualquer ajuste posológico de Steglujan com base na idade. 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 sitagliptina é substancialmente excretada pelos rins, a função renal deve ser avaliada com mais frequência em doentes idosos. 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 Steglujan em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) tem sido associada a um risco de desenvolver pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Tem-se observado a resolução da pancreatite após a interrupção da sitagliptina (com ou sem tratamento de suporte), mas foram notificados casos muito raros de pancreatite hemorrágica ou necrosante e/ou morte. Se se suspeitar de pancreatite, Steglujan e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos; se for confirmada pancreatite aguda, Steglujan não deve ser reiniciado. Deve ser utilizada precaução em doentes com história de pancreatite.

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 do tratamento com Steglujan (ver secção 4.8), particularmente em doentes com compromisso da função renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 ou ClCr inferior a 60 ml/min), em doentes idosos (≥ 65 anos), em doentes a tomar diuréticos, ou em doentes em terapêutica anti-hipertensora com antecedentes de hipotensão. Antes de iniciar Steglujan, o estado do volume deve ser avaliado e corrigido, se for indicado. Monitorizar quanto a sinais e sintomas após o início da terapêutica.

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

Em situações que possam resultar em perda de fluidos (p. ex., doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p. ex., exame físico, medições da pressão arterial, análises clínicas incluindo o hematócrito) e dos eletrólitos para os doentes a receber Steglujan. Deve ser ponderada a interrupção temporária do tratamento com Steglujan 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, vómitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência fora do normal. Os doentes devem ser avaliados imediatamente quanto a cetoacidose, caso estes sintomas ocorram, independentemente do valor da glicemia.

Nos doentes com suspeita ou diagnóstico de CAD, o tratamento com Steglujan 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 Steglujan pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar Steglujan, 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 Steglujan em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e Steglujan 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, amputações não-traumáticas dos membros inferiores (principalmente do dedo do pé) foram notificadas com uma incidência de 2% (0,57 indivíduos com o acontecimento por 100 doentes-ano), 2,1% (0,60 indivíduos com o acontecimento por 100 doentes-ano) e 1,6% (0,47 indivíduos com o acontecimento por 100 doentes-ano) para os grupos ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo. As taxas do acontecimento de amputações dos membros inferiores foram 0,75 e 0,96 versus 0,74 acontecimentos por 100 doentes-ano para ertugliflozina 5 mg e ertugliflozina 15 mg versus placebo, respetivamente. Tem sido observado um aumento de casos de amputação dos membros inferiores (principalmente do dedo do pé) em ensaios clínicos de longo prazo em diabetes mellitus tipo 2 com inibidores do SGLT2. É desconhecido se

constitui um efeito de classe. É importante aconselhar os doentes com diabetes acerca dos cuidados preventivos de rotina com os pés.

Compromisso renal

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

Steglujan não deve ser iniciado em doentes com uma TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 ou uma ClCr inferior a 45 ml/min. Steglujan deve ser descontinuado quando a TFGe é persistentemente inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 ou a ClCr persistentemente inferior a 45 ml/min devido a uma redução da eficácia.

A monitorização da função renal é recomendada da seguinte forma:
- Antes do início de Steglujan e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).
- Com maior frequência nos doentes com uma TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 ou uma ClCr inferior a 60 ml/min.

Hipoglicemia na utilização concomitante com insulina e secretagogos de insulina

A ertugliflozina pode aumentar o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com insulina e/ou um secretagogo de insulina, os quais se sabe que causam hipoglicemia (ver secção 4.8). Foi observada hipoglicemia quando a sitagliptina foi utilizada em associação com insulina ou uma sulfonilureia. 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 Steglujan (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

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

Infeções das vias urinárias

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

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

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

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

Reações de hipersensibilidade

Na utilização pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina (ver secção 4.8). Estas reações incluem anafilaxia, angiedema e situações cutâneas exfoliativas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O aparecimento destas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento, com algumas notificações após a primeira dose. Se se suspeita de reação de hipersensibilidade, Steglujan deve ser interrompido.
Outras causas potenciais para o acontecimento devem ser avaliadas e um tratamento alternativo para a diabetes deve ser iniciado.

Penfigoide bolhoso

Na utilização pós-comercialização foram notificados casos de penfigoide bolhoso em doentes que tomavam inibidores da DPP-4, incluindo a sitagliptina. Caso se suspeite de penfigoide bolhoso, o Steglujan deve ser descontinuado.

Doentes idosos

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

Insuficiência cardíaca

Não existe experiência em estudos clínicos com Steglujan 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 Steglujan 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-anidroglucitol (1,5-AG)

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

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 Steglujan; contudo, estes tipos de estudo foram efetuados com a ertugliflozina e a sitagliptina, as substâncias ativas individuais de Steglujan.

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 Steglujan (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.

Sitagliptina

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina
A sitagliptina é eliminada primeiramente inalterada na urina e o metabolismo é uma via de menor importância. Estudos *in vitro* indicam que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina é o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

O metabolismo pode ter um papel mais significativo na eliminação da sitagliptina no caso de doentes com compromisso renal grave ou DRT. Por esta razão, é possível que inibidores potentes do CYP3A4

(ex.: cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) possam alterar a farmacocinética da sitagliptina em doentes com compromisso renal grave ou DRT.
Estudos de interação efetuados em doentes com diabetes tipo 2 ou em indivíduos saudáveis, sugerem que a metformina e a ciclosporina não têm efeito clínico relevante na farmacocinética da sitagliptina.

Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos
Em estudos de interação medicamentosa, a sitagliptina não teve efeitos clínicos significativos na farmacocinética dos seguintes medicamentos: metformina, rosiglitazona, glibenclamida, sinvastatina, varfarina e contracetivos orais.

Digoxina:
A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina. Após a administração diária de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de sitagliptina durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina aumentou, em média, 11% e a C_{max} aumentou, em média, 18%. Não é recomendado qualquer ajuste posológico da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade de digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Steglujan em mulheres grávidas. 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 Steglujan não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não existe informação sobre a presença de Steglujan ou dos seus componentes individuais no leite humano, os efeitos nos lactentes amamentados ou os efeitos na produção de leite. Não foram realizados estudos em animais lactantes com os componentes associados de Steglujan. A ertugliflozina e a sitagliptina 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. Steglujan não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Steglujan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ser levado em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência com a sitagliptina. Além disso, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Steglujan 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 sitagliptina

A segurança de ertugliflozina e sitagliptina administradas concomitantemente foi avaliada em 990 doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas em três estudos; um estudo fatorial de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg em associação com sitagliptina 100 mg uma vez por dia comparado com os componentes individuais, um estudo controlado por placebo de ertugliflozina 5 mg ou 15 mg como terapêutica adjuvante para sitagliptina 100 mg e metformina uma vez por dia, e um estudo controlado por placebo de terapêutica inicial com ertugliflozina 5 mg ou 15 mg uma vez por dia em associação com sitagliptina 100 mg uma vez por dia (ver secção 5.1). A incidência e o tipo de reações adversas nestes três estudos foram semelhantes aos das reações adversas observadas com as monoterapias individuais de ertugliflozina e sitagliptina, como descrito a seguir na Tabela 1.

Ertugliflozina

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

Conjunto de ensaios controlados por placebo
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).

Sitagliptina

Têm sido notificadas reações adversas graves incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade. Tem sido notificada hipoglicemia em associação com sulfonilureia (4,7%-13,8%) e insulina (9,6%) (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 (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1000), muito raros (<1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Classe de sistemas de órgãos Frequência	**Reação adversa**
Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeções das vias urinárias[†,1] Infeção micótica vulvovaginal e outras infeções micóticas genitais femininas*[,†,1]
Frequentes	Balanite por Candida e outras infeções micóticas genitais masculinas*[,†,1]
Desconhecido	Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)[*,a]
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros	Trombocitopenia[2]
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecido	Reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas*[,a,2]
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Hipoglicemia*[,†,1,2]
Raros	CAD*[,†,1]
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleia[2]
Pouco frequentes	Tontura[2]
Vasculopatias	
Frequentes	Depleção de volume*[,†,1]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Desconhecido	Doença pulmonar intersticial[a,2]
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Obstipação[2]
Desconhecido	Pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não fatal*[,a,2]
Desconhecido	Pancreatite aguda[a,*,b,2]
Desconhecido	Vómito[a,2]
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Prurido[a,2]
Desconhecido	Situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson[a,*,2]
Desconhecido	Angiedema[a,*,2]
Desconhecido	Penfigoide bolhoso[a,*,2]
Desconhecido	Vasculite cutânea[a,*,2]
Desconhecido	Erupção cutânea[a,*,1,2]
Desconhecido	Urticária[a,*,2]
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecido	Artropatia[a,2]
Desconhecido	Dorsalgia[a,2]
Desconhecido	Artralgia[a,2]
Desconhecido	Mialgia[a,2]

Classe de sistemas de órgãos Frequência	**Reação adversa**
Doenças renais e urinárias	
Frequentes Pouco frequentes Desconhecido Desconhecido	Aumento da micção[‡,1] Disúria[1], Creatininemia aumentada/Taxa de filtração glomerular diminuída[†,1] Insuficiência renal aguda[a,2] Função renal insuficiente[a,2]
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	Prurido vulvovaginal[1]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Sede[§,1]
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Lípidos do soro alterados[¶,1], Hemoglobina aumentada[**,1], Azoto ureico no sangue aumentado[¶¶,1]

[1] Reação adversa com ertugliflozina.
[2] Reação adversa com sitagliptina.
* Ver secção 4.4.
[†] Ver subsecções a seguir para obter informação adicional.
[‡] Inclui: polaquiúria, urgência urinária, poliúria, débito da urina aumentado e nictúria.
[§] Inclui: sede e polidipsia.
[¶] As alterações percentuais médias desde o valor de base para ertugliflozina 5 mg e 15 mg versus placebo foram respetivamente para lipoproteína de baixa densidade do colesterol (C-LDL) 5,8% e 8,4% versus 3,2%; para colesterol total 2,8% e 5,7% versus 1,1%; contudo, para lipoproteína de alta densidade do colesterol (C-HDL) foram 6,2% e 7,6% versus 1,9%. As alterações percentuais medianas desde o valor de base para ertugliflozina 5 mg e 15 mg para triglicerídeos versus placebo foram, respetivamente -3,9% e -1,7% versus 4,5%.
[**] A proporção de indivíduos com, pelo menos 1 aumento de hemoglobina > 2,0 g/dl foi maior nos grupos de ertugliflozina 5 mg e 15 mg (4,7% e 4,1%, respetivamente) comparado com o grupo placebo (0,6%).
[¶¶] A proporção de indivíduos com qualquer ocorrência de aumento dos valores de azoto ureico no sangue ≥ 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%).
[a] As reações adversas foram identificadas através de uma vigilância pós-comercialização.
[b] Ver *Estudo de resultados cardiovasculares da sitagliptina (TECOS)* abaixo.

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 TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2, 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 TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2, 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 TFGe de 45 a < 60 ml/min/1,73 m^2, 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 5mg 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^2 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^2.

Infeções micóticas genitais
No conjunto dos três ensaios clínicos controlados por placebo, ocorreram infeções micóticas genitais femininas (p. ex., candidíase genital, infeção micótica genital, infeção vaginal, vulvite, candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite) em 9,1%, 12% e 3% das mulheres

tratadas com ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg e placebo, respetivamente. Nas mulheres ocorreu descontinuação devido a infeções micóticas genitais em 0,6% e 0% das doentes tratadas com ertugliflozina e placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

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

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

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

Sitagliptina

Adicionalmente às reações adversas descritas na tabela acima, experiências adversas notificadas independentemente da relação causal com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5% e mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina, incluíram infeção do trato respiratório superior e nasofaringite. As experiências adversas adicionais notificadas independentemente da relação causal com a medicação que ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina (não atingindo o nível dos 5%, mas que ocorreram com uma incidência superior a > 0,5% com a sitagliptina do que com o grupo de controlo) incluíram osteoartrite e dor nas extremidades.

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina em monoterapia. Estas incluíram hipoglicemia (muito frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), gripe (frequente com insulina (com ou sem metformina)), náuseas e vómitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina) e boca seca (pouco frequente com insulina (com ou sem metformina)).

TECOS (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin)
O estudo de segurança cardiovascular com sitagliptina (TECOS) incluiu 7332 doentes num braço que recebeu sitagliptina, 100 mg por dia (ou 50 mg por dia, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2), e 7339 doentes num braço que recebeu placebo, numa análise da população por intenção-de-tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de hemoglobina A1c (HbA1c) e para controlo dos fatores de risco cardiovasculares (CV). A incidência global dos acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo.

Na análise da população por intenção-de-tratar, entre os doentes a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia no início do tratamento, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,7% em doentes que receberam sitagliptina e 2,5% em doentes que receberam placebo; entre os doentes que não estavam a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia inicialmente, a incidência de hipoglicemia grave foi de 1% em doentes que receberam sitagliptina e 0,7% em doentes que receberam placebo. A incidência dos

acontecimentos de pancreatite confirmados por adjudicação foi de 0,3% em doentes que receberam sitagliptina e 0,2% em doentes que receberam placebo.

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 Steglujan, aplicar as medidas de suporte habituais (p. ex., remover o material não absorvido do trato gastrointestinal, fazer a monitorização clínica incluindo a obtenção de um eletrocardiograma 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.

Sitagliptina

Durante ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, foram administradas doses únicas até 800 mg de sitagliptina. Num estudo com uma dose de 800 mg de sitagliptina foram observados aumentos mínimos do intervalo QTc, os quais não foram considerados relevantes do ponto de vista clínico. Não há experiência com doses acima de 800 mg em estudos clínicos. Em estudos de doses múltiplas de fase 1, não houve reações adversas clínicas relacionadas com a dose observadas com a sitagliptina, quando foram administradas doses até 600 mg por dia durante períodos até 10 dias e de 400 mg por dia durante períodos até 28 dias.

A sitagliptina é moderadamente dialisável. Em estudos clínicos, aproximadamente 13,5 % da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Poderá ser considerado o prolongamento da hemodiálise, se clinicamente apropriado. Não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, associações de hipoglicemiantes orais, Código ATC: A10BD24.

Mecanismo de ação

Steglujan 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 fosfato de sitagliptina, um inibidor da DPP-4.

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.

Sitagliptina

A sitagliptina é membro de uma classe de agentes anti-hiperglicémicos orais chamados inibidores da DPP-4. A melhoria do controlo glicémico observada com este medicamento poderá ser mediada pelo aumento dos níveis de hormonas incretinas ativas. As hormonas incretinas, incluindo o péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipéptido insulinotrópico dependente da glicose (GIP), são libertadas pelo intestino ao longo do dia, e os seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações de glicemia estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e libertação de insulina das células beta do pâncreas através de vias de sinalização intracelular que envolvem a adenosina monofosfato (AMP) cíclico. O tratamento com inibidores do GLP-1 ou da DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a resposta das células beta à glicose e estimular a biossíntese e a libertação de insulina. Com níveis de insulina mais elevados, aumenta a utilização de glicose pelos tecidos. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas. Concentrações mais reduzidas de glucagon, em conjunto com níveis mais elevados de insulina, levam à diminuição da produção de glicose hepática, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia. Os efeitos do GLP-1 e do GIP são dependentes da glicose pelo que, quando as concentrações de glicose no sangue são baixas, não se observa estimulação da libertação de insulina nem supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1.
Tanto em relação ao GLP-1 como ao GIP, a estimulação da libertação de insulina aumenta quando os níveis de glicose se elevam acima das concentrações normais. Além disso, o GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inativos. A sitagliptina previne a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e de GIP. Através do aumento dos níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a libertação de insulina e diminui os níveis de glucagon de modo dependente da glicose. Nos doentes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, estas alterações nos níveis de insulina e de glucagon levam a uma diminuição da HbA1c e diminuem as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial. O mecanismo dependente da glicose da sitagliptina difere do mecanismo das sulfonilureias, que aumentam a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glicose são baixos, podendo provocar hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 e em indivíduos saudáveis. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

Num estudo de dois dias em indivíduos saudáveis, a sitagliptina isoladamente aumentou as concentrações de GLP-1 ativo, enquanto a metformina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 total e ativo de igual forma. A administração concomitante de sitagliptina e metformina teve um efeito aditivo nas concentrações do GLP-1 ativo. A sitagliptina, mas não a metformina, aumentou as concentrações do GIP ativo.

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

Controlo glicémico

A eficácia glicémica e a segurança da ertugliflozina em associação com a sitagliptina foram estudadas em 3 estudos clínicos de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e comparador ativo, envolvendo 1985 doentes com diabetes tipo 2. Nos três estudos, a distribuição racial variava entre 72,9% e 90,4% caucasianos, 0% e 20,3% asiáticos, 1,9% e 4,5% negros e 4,8% e 5,4% outros. Os doentes hispânicos ou latinos representavam 15,6% a 36,1% da população. A média da idade dos doentes nestes 3 estudos variava entre 55,1 e 59,1 anos (intervalo de 21 anos a 85 anos). Nos 3 estudos, 16,2% a 29,9% dos doentes tinham ≥ 65 anos de idade e 2,3% a 2,8% tinham ≥ 75 anos de idade.

Estudo fatorial com ertugliflozina e sitagliptina como associação 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 monoterapia com metformina (≥ 1500 mg/dia) foram aleatorizados para um de cinco braços de tratamento ativo: ertugliflozina 5 mg ou 15 mg, sitagliptina 100 mg ou sitagliptina 100 mg em associação com 5 mg ou 15 mg de ertugliflozina administrados uma vez por dia para além da continuação da terapêutica habitual com metformina. (ver Tabela 2.)

Tabela 2: Resultados na semana 26 de um estudo fatorial com ertugliflozina e sitagliptina como associação terapêutica adjuvante com metformina comparado com os componentes individuais isolados*

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

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

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

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

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

Ertugliflozina como associação terapêutica adjuvante com metformina e sitagliptina

Um total de 463 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina (≥ 1500 mg/dia) e sitagliptina 100 mg uma vez por dia participou num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 26 semanas para avaliar a eficácia e a segurança da ertugliflozina. Os doentes foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg ou placebo administrados uma vez por dia, para além da continuação da terapêutica habitual com metformina e sitagliptina (ver Tabela 3).

Tabela 3: Resultados na semana 26 de um estudo de terapêutica adjuvante de ertugliflozina em associação com metformina e sitagliptina*

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

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

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

‡ p< 0,001 comparado com o placebo.

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

Associação medicamentosa de ertugliflozina e sitagliptina

Um total de 291 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com a dieta e exercício participou num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 26 semanas para avaliar a eficácia e a segurança de ertugliflozina em associação com sitagliptina. Estes doentes, que não estavam a receber qualquer tratamento habitual anti-hiperglicémico, foram aleatorizados para ertugliflozina 5 mg ou ertugliflozina 15 mg em associação com sitagliptina (100 mg) ou placebo uma vez por dia (ver Tabela 4).

Tabela 4: Resultados na semana 26 de um estudo de associação medicamentosa de ertugliflozina e sitagliptina*

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

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

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

‡ p< 0,001 comparado com o placebo.

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

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

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

Eficácia em doentes com HbA1c basal ≥ 10%
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.

Glicose pós-prandial
Quando utilizada em monoterapia, ertugliflozina 5 mg e 15 mg resultaram em reduções corrigidas em relação ao placebo estatisticamente significativas na glicose pós-prandial (GPP) às 2 horas de 3,83 mmol/l e 3,74 mmol/l.

A associação de ertugliflozina 5 ou 15 mg com sitagliptina resultou em reduções corrigidas em relação ao placebo estatisticamente significativas na GPP às 2 horas de 3,46 e 3,87 mmol/l.

Pressão arterial
Após 26 semanas de tratamento, a associação de ertugliflozina 5 mg e 15 mg com sitagliptina 100 mg resultou em reduções estatisticamente significativas da pressão arterial sistólica (PAS) em comparação com a sitagliptina isolada (-2,8 e -3,0 mmHg para E5/S100 e E15/S100 respetivamente) ou com o placebo (-4,4 e -6,4 mmHg para E5/S100 e E15/S100, respetivamente). Além disso, quando a ertugliflozina 5 mg e 15 mg foi associada à terapêutica habitual com metformina e sitagliptina, houve reduções estatisticamente significativas, em relação ao placebo, da PAS de 2,9 e 3,9 mmHg, respetivamente.

Análise do subgrupo
Em doentes com diabetes tipo 2 tratados com ertugliflozina em associação com sitagliptina, as melhorias na HbA1c foram idênticas entre os subgrupos definidos por idade, género, raça e duração da diabetes mellitus tipo 2.

<u>Resultados cardiovasculares</u>

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

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

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

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

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

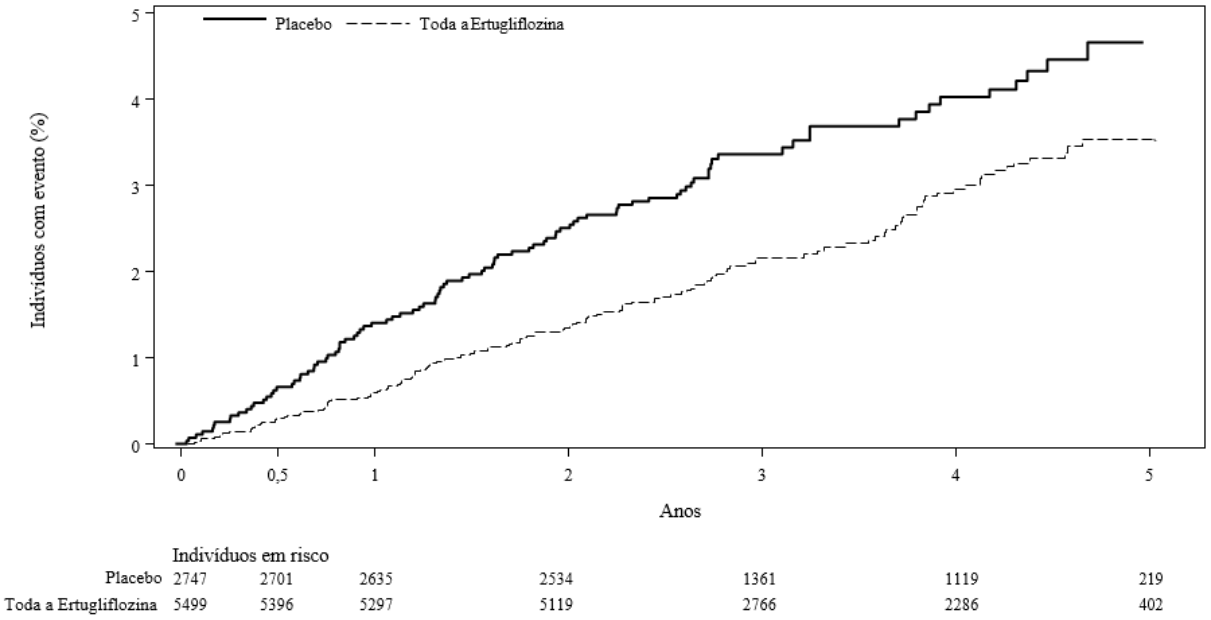
Em doentes tratados com ertugliflozina, a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca foi inferior à taxa em doentes tratados com placebo (ver Tabela 5 e Figura 1).

Tabela 5: Análise de EACM e dos seus componentes e hospitalização por insuficiência cardíaca do estudo VERTIS CV*

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

N=Número de doentes, IC=Intervalo de confiança, CV=Cardiovascular, EM=Enfarte do miocárdio.
* Conjunto de análise de intenção de tratar.
† EACM foi avaliado em indivíduos que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo e, para indivíduos que descontinuaram a medicação do estudo antes do final do estudo, acontecimentos que ocorreram mais do que 365 dias após a última dose da medicação do estudo foram censurados. Foram avaliados outros parâmetros utilizando todos os indivíduos aleatorizados e acontecimentos que ocorreram em qualquer altura após a primeira dose da medicação do estudo e até à última data de contacto. O número total de primeiros acontecimentos foi analisado para cada parâmetro de avaliação.
‡ Para EACM é apresentado um IC de 95,6%, para os outros parâmetros de avaliação é apresentado um IC de 95%.
# Significância estatística não avaliada uma vez que não fazia parte do procedimento analítico sequencial pré-especificado.

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



Estudo de resultados cardiovasculares da sitagliptina (TECOS)
O TECOS foi um estudo aleatorizado, realizado em 14 671 doentes incluídos na população de intenção de tratar com uma $HbA1_c$ entre ≥ 6,5 e 8,0% com doença CV estabelecida que receberam sitagliptina (7332) 100 mg por dia (ou 50 mg por dia se a TFGe basal fosse ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2) ou placebo (7339) adicionados aos cuidados normais visando os padrões regionais para HbA1c e fatores de risco CV. Não foram incluídos neste estudo doentes com TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2. A população do estudo incluiu 2004 doentes com ≥ 75 anos de idade e 3324 doentes com compromisso renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2).

Durante o decurso do estudo, a diferença média global estimada (DP) na HbA1c entre os grupos de sitagliptina e placebo foi de 0,29% (0,01), IC 95% (-0,32; -0,27); p< 0,001. O parâmetro de avaliação final cardiovascular primário foi um composto da primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou internamento por angina instável. Os parâmetros de avaliação final cardiovasculares secundários incluíam a primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal; a primeira ocorrência dos componentes individuais do composto primário; mortalidade por qualquer causa; e internamentos por insuficiência cardíaca congestiva.

Após um acompanhamento mediano de 3 anos, sitagliptina, quando adicionada ao tratamento convencional, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* ou o risco de internamento por insuficiência cardíaca em comparação com o tratamento convencional sem sitagliptina, em doentes com diabetes tipo 2 (ver Tabela 6).

Tabela 6: Taxas dos resultados cardiovasculares compostos e de resultados secundários principais

	Sitagliptina 100 mg		Placebo			
	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes-ano*	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes-ano*	Taxa de risco (IC 95%)	Valor-p†
Análise da população por intenção-de-tratar						
Número de doentes	**7.332**		**7.339**			
Parâmetro de avaliação final primário composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou internamento por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Parâmetro de avaliação final secundário composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Resultados secundários						
Morte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Enfarte do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
AVC (fatal e não fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Internamento por angina instável	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Mortalidade por qualquer causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Internamento por insuficiência cardíaca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*A taxa de incidência por 100 doentes-ano é calculada como 100 × (número total de doentes com ≥ 1 acontecimento durante o período elegível de exposição pelo seguimento do total de doentes-ano).

†Com base num modelo Cox estratificado por região. Para o parâmetro de avaliação final composto, os valores-p correspondem a um teste de não-inferioridade pretendendo demonstrar que a taxa de risco é inferior a 1,3. Para todos os outros parâmetros de avaliação final, os valores- p correspondem a um teste de diferenças entre as taxas de risco.

‡A análise dos internamentos por insuficiência cardíaca foi ajustada para antecedentes de insuficiência cardíaca basal.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Steglujan 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

Steglujan

Steglujan demonstrou ser bioequivalente à coadministração de doses correspondentes de comprimidos de ertugliflozina e sitagliptina.

Os efeitos de uma refeição com alto teor em gordura na farmacocinética da ertugliflozina e sitagliptina quando administradas sob a forma de comprimidos de Steglujan são comparáveis aos notificados para os comprimidos individuais. A administração de Steglujan com alimentos diminuiu a C_{max} da ertugliflozina em 29% e não teve qualquer efeito significativo na AUC_{inf} da ertugliflozina ou na AUC_{inf} e C_{max} da sitagliptina.

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.

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 aniónicos orgânicos (OAT1, OAT3), de transportadores catiónicos orgânicos (OCT1, OCT2), ou de transportadores polipeptídeos aniónicos orgânicos (OATP1B1, OATP1B3) *in vitr*o.

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 glucurónidos que são farmacologicamente inativos para concentrações clinicamente relevantes. O metabolismo (oxidativo) mediado pelo CYP da ertugliflozina é mínimo (12%).

Eliminação

A depuração plasmática sistémica média após uma dose intravenosa de 100 µg foi de 11 l/h. A semivida de eliminação média em doentes com diabetes tipo 2 com função renal normal foi calculada como sendo de 17 horas, com base na análise da farmacocinética populacional. Após a administração de uma solução oral de [^{14}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 glucurónido e à subsequente hidrólise para o fármaco original.

Populações especiais

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

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

População pediátrica
Não foram efetuados estudos com ertugliflozina em doentes pediátricos.

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

Sitagliptina

Absorção

Após a administração de uma dose oral de 100 mg a indivíduos saudáveis, a sitagliptina foi rapidamente absorvida, com a mediana do T_{max} a ocorrer 1 a 4 horas após a administração. A AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52 µM•h e a C_{max} foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87%. Uma vez que a administração concomitante de uma refeição com alto teor em gordura com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, Steglujan pode ser administrado com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a C_{max} e para a C_{24h} (C_{max} moderadamente superior ao valor proporcional à dose, e C_{24h} moderadamente inferior ao valor proporcional à dose).

Distribuição

O volume médio de distribuição no estado estacionário após administração de uma dose intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a indivíduos saudáveis é, aproximadamente, 198 l. A fração de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38%).

Biotransformação

A sitagliptina é eliminada principalmente inalterada na urina e o metabolismo é uma via de menor importância. Aproximadamente 79% da sitagliptina é excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose oral de sitagliptina[^{14}C], aproximadamente 16 % da radioatividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detetados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a atividade inibidora plasmática da DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

Os dados *in vitro* demonstraram que a sitagliptina não é um inibidor das isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, e que não é um indutor do CYP3A4 e do CYP1A2.

Eliminação

Após a administração oral de uma dose de sitagliptina[^{14}C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100 % da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (13 %) ou na urina (87 %) no prazo de uma semana após a administração. A semivida terminal ($t_{1/2}$) aparente após a administração de uma dose oral de 100 mg de sitagliptina foi, aproximadamente, 12,4 horas. A acumulação de sitagliptina é mínima com doses múltiplas. A depuração renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniónico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. Não foi estabelecida a relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina. A sitagliptina também é um substrato da glicoproteína-p, que pode estar também envolvida na mediação da eliminação renal de sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a depuração renal da sitagliptina. A sitagliptina não é um substrato para os transportadores OCT2, OAT1 ou PEPT1/2. *In vitro*, a sitagliptina não inibiu o transporte mediado pelo OAT3 (IC_{50}=160 μM) ou pela glicoproteína-p (até 250 μM) em concentrações plasmáticas relevantes a nível terapêutico. Num estudo clínico, a sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina, indicando que a sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p.

Interações medicamentosas

Não foram efetuados estudos de interações medicamentosas com o Steglujan e outros medicamentos; contudo, estes estudos decorreram com as substâncias ativas isoladas.

Avaliação in vitro da ertugliflozina

Nos estudos *in vitro*, a ertugliflozina e os glucorónidos 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 glucorónidos 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 glucorónidos 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 glucorónidos 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.

Avaliação in vitro da sitagliptina

Os estudos *in vitro* sugerem que a sitagliptina não inibe nem induz as isoenzimas do CYP450. Em estudos clínicos, a sitagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina, glibenclamida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina ou contracetivos orais, fornecendo evidências *in vivo* de uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e OCT. A sitagliptina pode ser um inibidor ligeiro da gp-P *in vivo*.

Estudos de transporte *in vitro* demonstraram que a sitagliptina é um substrato da gp-P e do OAT3. O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido *in vitro* pela probenecida, embora o risco de interações clinicamente significativas seja considerado baixo. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada *in vivo*.

Características em doentes

O perfil farmacocinético da sitagliptina foi geralmente semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Compromisso renal

Em doentes com função renal normal, o metabolismo, incluindo a via do CYP3A4, tem apenas um pequeno papel na eliminação da sitagliptina. O metabolismo pode ter um papel mais significativo na eliminação da sitagliptina no caso de doentes com compromisso renal grave ou DRT.

Em comparação com os indivíduos controlo saudáveis normais, a AUC plasmática da sitagliptina aumentou modestamente em doentes com TFG ≥ 45 a < 90 ml/min. Uma vez que aumentos desta magnitude não são clinicamente relevantes, não é necessário um ajuste posológico nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico para a sitagliptina em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação ≤ 9 na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em função da idade. A idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base na análise farmacocinética da população a partir dos dados de fase 1 e fase 2. Os idosos (65 a 80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de sitagliptina, aproximadamente, 19 % superiores às dos indivíduos mais novos.

Pediatria

Não foram realizados estudos com sitagliptina em doentes pediátricos.

Outras características dos doentes

Não é necessário qualquer ajuste posológico em função do género, raça ou índice de massa corporal (IMC). Estas características não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina, com base numa análise composta dos dados de farmacocinética de fase 1 e numa análise de farmacocinética da população a partir dos dados de fase 1 e fase 2.

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.

Ertugliflozina

Toxicidade geral

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

Carcinogénese

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

Mutagénese

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

Toxicologia reprodutiva

No estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário em ratos, foi administrada ertugliflozina com doses de 5 mg/kg/dia, 25 mg/kg/dia e 250 mg/kg/dia a machos e fêmeas. Não foram observados efeitos na fertilidade para 250 mg/kg/dia (aproximadamente 386 vezes a exposição não ligada humana

para a DMRH de 15 mg/dia, com base em comparações da AUC). A ertugliflozina não afetou adversamente os resultados do desenvolvimento em ratos e coelhos com exposições maternas que eram 239 e 1069 vezes, respetivamente, a exposição humana à dose clínica máxima de 15 mg/dia, com base na AUC. Com a dose tóxica para as progenitoras em ratos (250 mg/kg/dia), foram observadas uma viabilidade fetal inferior e uma incidência superior de uma malformação visceral para uma exposição materna de 510 vezes a dose clínica máxima de 15 mg/dia.

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

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

Sitagliptina

Foram observadas toxicidade renal e hepática em roedores com valores de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humana, tendo-se verificado que o nível de exposição sem efeito é 19 vezes superior ao nível de exposição humana. Foram observadas anomalias nos dentes incisivos de ratos com níveis de exposição 67 vezes superiores ao nível de exposição clínico; o nível de exposição sem este efeito foi 58 vezes superior, com base num estudo em ratos com duração de 14 semanas. Desconhece-se a relevância destas observações para os seres humanos. Foram observados em cães sinais físicos transitórios relacionados com o tratamento, alguns dos quais sugerem toxicidade neural, tais como respiração de boca aberta, salivação, emese espumosa branca, ataxia, tremores, atividade diminuída e/ou postura arqueada, com níveis de exposição aproximadamente 23 vezes superiores ao nível de exposição clínico. Além disso, a análise histológica revelou degeneração muito ligeira a ligeira do músculo esquelético em doses que resultaram em níveis de exposição sistémica, aproximadamente, 23 vezes superiores ao nível de exposição humano. Para estas observações, o nível de exposição sem efeito foi 6 vezes superior ao nível de exposição clínico.

A sitagliptina não demonstrou ser genotóxica em estudos pré-clínicos. A sitagliptina não foi carcinogénica em ratinhos. Nos ratos registou-se uma maior incidência de adenomas e carcinomas hepáticos com níveis de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humano. Uma vez que a hepatotoxicidade revelou estar correlacionada com a indução de neoplasia hepática em ratos, este aumento da incidência de tumores hepáticos em ratos foi provavelmente secundário à toxicidade hepática crónica com esta dose elevada. Devido à elevada margem de segurança (19 vezes para este nível sem efeito), estas alterações neoplásicas não são consideradas relevantes para os seres humanos.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos macho e fêmea aos quais se administrou sitagliptina antes e no período de acasalamento.

A sitagliptina não demonstrou quaisquer efeitos adversos num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram um ligeiro aumento da incidência relacionada com o tratamento de malformações das costelas fetais (costelas ausentes, hipoplásicas e onduladas) nas crias de ratos com níveis de exposição sistémica mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Foi observada toxicidade materna nos coelhos com níveis de exposição mais de 29 vezes

superiores aos níveis de exposição em humanos. Devido às elevadas margens de segurança, estas observações não sugerem um risco relevante para a reprodução humana. A sitagliptina é secretada em quantidades consideráveis no leite de ratos lactantes (razão leite/plasma: 4:1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)
Hidrogenofosfato de cálcio (anidro)
Croscarmelose sódica
Estearil fumarato de sódio (E487)
Estearato de magnésio (E470b)
Galhato de propilo

Revestimento por película

Hipromelose (E464)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (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, 30, 84, 90 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.
Embalagens de 30x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1266/001
EU/1/18/1266/002
EU/1/18/1266/003
EU/1/18/1266/004
EU/1/18/1266/005
EU/1/18/1266/006
EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1266/007
EU/1/18/1266/008
EU/1/18/1266/009
EU/1/18/1266/010
EU/1/18/1266/011
EU/1/18/1266/012
EU/1/18/1266/014

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

Data da primeira autorização: 23 de março de 2018
Data da última renovação: 5 de dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://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

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
ertugliflozina/sitagliptina

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

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 5 mg de ertugliflozina e fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

EU/1/18/1266/001 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/002 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/003 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/004 (30x1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/005 (84 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/006 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/013 (98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

steglujan 5 mg/100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER PARA STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos
ertugliflozina/sitagliptina

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 STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
ertugliflozina/sitagliptina

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

Cada comprimido contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 15 mg de ertugliflozina e fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

EU/1/18/1266/007 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/008 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/009 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/010 (30x1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/011 (84 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/012 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/18/1266/014 (98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

steglujan 15 mg/100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER PARA STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos
ertugliflozina/sitagliptina

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

Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
ertugliflozina/sitagliptina

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

1. O que é Steglujan e para que é utilizado

O que é Steglujan
Steglujan contém duas substâncias ativas, ertugliflozina e sitagliptina. 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 sitagliptina pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da DPP-4 (dipeptidil peptidase-4).

Para que é utilizado Steglujan
- Steglujan diminui os níveis de açúcar no sangue em doentes adultos (com 18 anos de idade ou mais) com diabetes tipo 2.
- Steglujan pode ser utilizado em vez de tomar ertugliflozina e sitagliptina em comprimidos separados.
- Steglujan 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 Steglujan.

Como atua Steglujan
- A ertugliflozina atua bloqueando a proteína SGLT2 nos rins. Isto faz com que o açúcar do sangue seja removido na urina.
- A sitagliptina ajuda a aumentar os níveis de insulina produzidos após uma refeição. Também diminui a quantidade de açúcar produzida pelo seu organismo.

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 Steglujan

Não tome Steglujan

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

Advertências e precauções

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

- tem problemas de rins. O seu médico pode pedir análises ao sangue para avaliar o funcionamento dos rins.
- tem ou teve infeções das vias urinárias.
- tem ou teve infeções por leveduras na vagina ou no pénis.
- tem ou teve uma doença do pâncreas (tal como pancreatite).
- tem ou teve pedras na vesícula, dependência do álcool ou níveis muito elevados de triglicerídeos (um tipo de gordura) no sangue. Estes problemas de saúde podem aumentar a sua probabilidade de ter pancreatite (ver secção 4).
- tem diabetes tipo 1. Steglujan 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 vómitos, 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.

Se verificar a formação de bolhas na pele pode ser um sinal de uma doença chamada penfigoide bolhoso. O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar Steglujan.

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.

Foram comunicados casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) em doentes a tomar sitagliptina (ver secção 4).

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

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

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

Glicose na urina
Devido à forma como Steglujan 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 Steglujan
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico:
- se está a tomar medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos).
- se está a tomar outros medicamentos que diminuem a quantidade de açúcar no sangue, tais como insulina ou medicamentos que aumentam a libertação de insulina do pâncreas.
- se está a tomar digoxina (um medicamento utilizado no tratamento dos batimentos cardíacos irregulares e outros problemas de coração). Os valores de digoxina no sangue podem ter de ser verificados se estiver a tomar Steglujan.

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

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

Não se sabe se Steglujan pode ser nefasto para o feto. Não deve tomar este medicamento durante a gravidez.

Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se tomar Steglujan. Não deve utilizar este medicamento se estiver a amamentar ou planeia 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, têm sido comunicados casos de tonturas e sonolência com sitagliptina, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas caso tenha tonturas enquanto estiver a tomar Steglujan.

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 ou alterações da visão, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Steglujan 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 Steglujan

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 Steglujan é um comprimido uma vez por dia.
- A dose de Steglujan que tomar vai depender da sua doença e da quantidade de ertugliflozina e sitagliptina 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 todas as manhãs. Tente tomá-lo sempre à mesma hora; isto irá ajudar a lembrar-se de o tomar.
- Pode tomar o seu comprimido com ou sem alimentos.
- Tem de continuar a seguir o seu plano alimentar e de exercício enquanto estiver a tomar Steglujan.

Se tomar mais Steglujan do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Steglujan

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

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

Se parar de tomar Steglujan

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.

Pare de tomar Steglujan e contacte um médico imediatamente se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- Dor intensa e persistente no abdómen (área do estômago) que pode atingir as suas costas com ou sem náuseas e vómitos, uma vez que estes podem ser sinais de pâncreas inflamado (pancreatite, frequência desconhecida).
- Uma reação alérgica grave (frequência desconhecida), incluindo erupção na pele, urticária, bolhas/descamação da pele e inchaço da face, lábios, língua e garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar a reação alérgica e outro medicamento diferente para a diabetes.

Pare de tomar este medicamento e contacte um médico imediatamente se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves acima indicados.

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

Cetoacidose diabética (raro, pode afetar até 1 em 1000 pessoas)
Estes são os sinais de cetoacidose diabética (ver também a secção "Advertências e precauções"):
- níveis aumentados de "corpos cetónicos" na urina ou no sangue
- perda de peso rápida
- enjoos ou vómitos
- 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 Steglujan.

Fasciite necrotizante do períneo ou gangrena de Fournier (desconhecido, não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Uma infeção grave dos tecidos moles dos órgãos genitais ou da área entre os órgãos genitais e o ânus (ver secção "Advertências e precauções" para sintomas).

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

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

Infeção das vias urinárias (muito frequente, pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
Os sinais de infeção das vias urinárias são:
- sensação de ardor ao urinar
- urina com aspeto turvo
- dor na pélvis ou a meio das costas (quando os rins estão infetados)

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

Desidratação (perda excessiva de água do seu organismo; frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas)
Os sintomas de desidratação incluem:
- boca seca
- sentir-se tonto, atordoado ou fraco, especialmente quando se levanta
- desmaio

Pode ter maior probabilidade de ficar desidratado, se:
- tem problemas dos rins
- toma medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos) ou que diminuem a pressão arterial
- tem 65 anos de idade ou mais

Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)
A hipoglicemia pode ocorrer frequentemente quando Steglujan é utilizado sozinho ou com outros medicamentos para a diabetes que não causam hipoglicemia. A hipoglicemia pode ocorrer muito frequentemente quando Steglujan é utilizado com outros medicamentos para a diabetes causadores de hipoglicemia (como a insulina ou uma sulfonilureia). 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
- infeção vaginal por leveduras (sapinhos)

Frequentes
- infeção do pénis por leveduras
- alterações na micção, incluindo necessidade urgente de urinar com mais frequência, em maior quantidade ou de noite
- sede
- comichão vaginal
- análises ao sangue poderão revelar alterações na quantidade de ureia no sangue
- análises ao sangue poderão revelar alterações na quantidade de colesterol total e "mau" (chamado colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL) - um tipo de gordura no sangue)
- análises ao sangue poderão revelar alterações na quantidade de glóbulos vermelhos no sangue (chamada hemoglobina)
- flatulência
- mãos ou pernas inchadas
- gripe (quando utilizado com insulina (com ou sem metformina))
- dor de cabeça
- infeção respiratória superior
- nariz entupido ou a pingar e dor de garganta
- osteoartrose
- dor nos braços ou pernas
- náuseas/vómitos

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")
- dor de estômago
- diarreia
- obstipação (frequente em associação com outros medicamentos)
- sonolência
- boca seca
- tonturas
- comichão

Raros
- número reduzido de plaquetas

Desconhecidos
- problemas renais (por vezes requerem diálise)
- dor articular
- doença articular
- dor muscular
- dor nas costas
- doença pulmonar intersticial
- penfigoide bolhoso (um tipo de bolhas na pele)
- erupção na pele
- urticária
- face, lábios, língua e garganta inchados que pode causar dificuldade em respirar ou engolir
- inflamação dos vasos sanguíneos na pele
- bolhas na pele/descamação da pele

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 Steglujan

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 Steglujan
- As substâncias ativas são a ertugliflozina e a sitagliptina.
  - Cada comprimido revestido por película de Steglujan 5 mg/100 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 5 mg de ertugliflozina e fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.
  - Cada comprimido revestido por película de Steglujan 15 mg/100 mg contém ácido L-piroglutâmico de ertugliflozina, equivalente a 15 mg de ertugliflozina e fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio (anidro), croscarmelose sódica, estearil fumarato de sódio (E487), estearato de magnésio (E470b), galhato de propilo.
  - Revestimento do comprimido: hipromelose (E464), hidroxipropilcelulose (E463), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro preto (E172), cera de carnaúba (E903).

Qual o aspeto de Steglujan e conteúdo da embalagem

- Steglujan 5 mg/100 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película beges, de forma amendoada, de 12,0 x 7,4 mm, gravados com “554” numa das faces e lisos na outra face.
- Steglujan 15 mg/100 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película castanhos, de forma amendoada, de 12,0 x 7,4 mm, gravados com “555” numa das faces e lisos na outra face.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações..

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

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

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

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

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

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ

Norge
MSD (Norge) AS

Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.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

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@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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

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

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: https://www.ema.europa.eu/.