

JARDIANCE[®]
(empagliflozina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

10mg ou 25mg

Jardiance®
empagliflozina**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg; embalagens com 10 ou 30 comprimidos

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

JARDIANCE 10 mg: cada comprimido revestido contém 10 mg de empagliflozina.

JARDIANCE 25 mg: cada comprimido revestido contém 25 mg de empagliflozina.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e óxido férrico amarelo.

1. INDICAÇÕES

JARDIANCE é indicado para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, tiazolidinedionas, metformina mais sulfonilureia, ou insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos clínicos**

Um total de 11.250 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram avaliados em 10 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo ou medicação ativa, dos quais 3021 pacientes receberam empagliflozina 10 mg e 3994 receberam empagliflozina 25 mg. Em 4 estudos os pacientes receberam tratamento por 24 semanas; nas extensões desses e outros estudos, os pacientes foram expostos a JARDIANCE por até 102 semanas.

O tratamento com empagliflozina como monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, sulfonilureias, inibidores da DPP-4 (dipeptidilpeptidase-4), e insulina levaram a melhorias clinicamente relevantes na HbA_{1c} (hemoglobina glicada), glicemia de jejum, peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica. A administração de empagliflozina 25 mg resultou numa maior proporção de pacientes que atingiram a meta de HbA_{1c} inferior a 7% e menos pacientes necessitaram de resgate glicêmico em comparação com empagliflozina 10 mg e placebo. Houve uma melhora clinicamente significativa na HbA_{1c} em todos os subgrupos de sexo, raça, região geográfica, tempo desde o diagnóstico do diabetes *mellitus* tipo 2, índice de massa corporal, resistência à insulina com base no HOMA-IR (*homeostatic model assessment- insulin resistance*), e função das células β com base no HOMA-β (*homeostatic model assessment*). A HbA_{1c} basal mais elevada foi associada com uma maior redução na HbA_{1c}. Uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c} foi observada em pacientes com taxa de filtração glomerular > 45 mL/min/1,73m². Observou-se uma eficácia reduzida de JARDIANCE em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

Monoterapia com empagliflozina^{1,2}

A eficácia e segurança da empagliflozina como monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e medicação ativa com duração de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com JARDIANCE resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, peso corporal e pressão arterial sistólica (PAS) em comparação com placebo (Tabela 1) e uma diminuição clinicamente significativa da glicemia em jejum. Observou-se uma diminuição numérica da pressão arterial diastólica (PAD), mas não se atingiu uma significância estatística (-1,0 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,5 para o placebo e +0,7 mmHg para a sitagliptina).

Em uma análise pré-especificada de pacientes (n = 201) com um valor basal de HbA_{1c} ≥ 8,5% a ≤ 10%, o tratamento levou a redução na HbA_{1c} de - 1,44% para empagliflozina 10 mg, -1,43% para o grupo que utilizou empagliflozina 25 mg, +0,01% para o placebo, e -1,04% para sitagliptina em comparação aos valores basais.

Na extensão deste estudo duplo-cego controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal de - 0,66% para empagliflozina 10 mg, -0,82% para empagliflozina 25 mg, +0,09% para o placebo e -0,57% para a sitagliptina) de peso corporal (alteração a partir do basal de -1,92 kg para empagliflozina 10 mg -2,48 kg para empagliflozina 25 mg, -0,29 kg para o placebo e +0,29 kg para a sitagliptina) e de pressão arterial sistólica (PAS: alteração em relação do basal de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,9 mmHg para empagliflozina 25 mg, +0,7 mmHg para o placebo e -1,4 mmHg para a sitagliptina) e de pressão arterial diastólica (PAD: alteração em relação do

basal de -1,3 mmHg para empagliflozina 10 mg -1,8 mmHg para empagliflozina 25 mg, + 0,1 mmHg para o placebo e de -0,4 mmHg para a sitagliptina e mantiveram-se até a semana 52.

O tratamento diário com JARDIANCE melhorou significativamente os marcadores da função das células β , incluindo o HOMA β e a razão pró-insulina/ insulina.

Tabela 1 Resultado de um estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF) com monoterapia de JARDIANCE (análise completa dos dados)

Monoterapia com JARDIANCE	placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Sitagliptina 100 mg
n	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Basal (média)	7,91	7,87	7,86	7,85
Alteração a partir do basal ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
n	208	204	202	200
Pacientes (%) que atingiram HbA1c <7% com HbA1c basal \geq7%⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
n	226	223	223	223
Glicemia de jejum (mg/dL)				
Basal (média)	154,7	152,8	152,6	147,1
Alteração a partir do basal ¹	11,8	-19,4	-24,5	-6,9
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-31,2 (-36,6, -25,8)	-36,2 (-41,7, -30,8)	-18,7 (-24,2, -13,2)
n	228	224	224	223
Peso corporal (kg)				
Basal (média)	78,23	78,35	77,80	79,31
Alteração a partir do basal ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
n	228	224	224	223
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%⁴	4,4	22,8	29,0	6,3
n	228	224	224	223
PAS (mmHg)²				
Basal (média)	130,4	133,0	129,9	132,5
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-2,6* (-5,2, 0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

¹ média ajustada para o valor basal

² última observação realizada (LOCF), valores depois do resgate anti-hipertensivo

³ IC 95%

⁴ não avaliados para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial confirmatório

*<0,0001

Empagliflozina como terapia associada à metformina^{2,3}

Um estudo com duração de 24 semanas duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com metformina. O tratamento com JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso corporal, e em reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum e na pressão arterial em comparação com placebo (Tabela 2). Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,68% para a empagliflozina 10 mg, -0,76% para a empagliflozina 25 mg, e -0,06% para o placebo, no peso corporal (alteração a partir do basal) foram de -2,07 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,67 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,49 kg para o placebo, na pressão arterial sistólica (PAS: alteração a partir do basal) foram de -3,7 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -4,3 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,5 mmHg para o placebo, e na pressão arterial diastólica (PAD: alteração em relação do basal) foram de -2,1 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -1,8 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,3 mmHg para o placebo). Estas alterações mantiveram-se até a semana 52.

Empagliflozina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia^{2,3}

Um estudo com duração de 24 semanas duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com a combinação de metformina e uma sulfonilureia. O tratamento com JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso corporal, e reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum e na pressão arterial em comparação com o placebo (Tabela 3).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de 0,75% para a empagliflozina 10 mg, -0,70% para a empagliflozina 25 mg e -0,04% para o placebo, de peso corporal (alteração a partir do basal) foram de -2,23 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,31 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,23 kg para o placebo, de pressão arterial sistólica (alteração a partir do basal) foram de -2,9 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -2,8 mmHg para a empagliflozina 25 mg e 0,0 mmHg para o placebo e de pressão arterial diastólica (alteração a partir do basal) foram de -1,6 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,8 mmHg para o placebo). Estas alterações mantiveram-se até a semana 52.

Tabela 2 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF) controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

Terapia associada à metformina	placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
n	207	217	213
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	7,90	7,94	7,86
Alteração a partir do basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
n	184	199	191
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} < 7% com HbA_{1c} basal ≥ 7%²	12,5	37,7	38,7
n	207	216	213
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Basal (média)	156,0	154,6	149,4
Alteração a partir do basal ¹	6,4	-20,0	-22,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-26,4 (-31,3, -21,6)	-28,7 (-33,6, -23,8)
n	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	79,73	81,59	82,21
Alteração a partir do basal ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
n	207	217	213
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%⁴	4,8	21,2	23,0
n	207	217	213

PAS (mmHg)²			
Basal (média)	128,6	129,6	130,0
Alteração a partir do basal ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

¹ média ajustada para o valor basal

² não avaliados para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial confirmatório

*valor de p < 0,0001

Tabela 3 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF) controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à metformina e a uma sulfonilureia (análise completa dos dados)

JARDIANCE como terapia associada à metformina e sulfonilureia	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
n	225	225	216
HbA1c (%)			
Basal (média)	8,15	8,07	8,10
Alteração a partir do basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
n	216	209	202
Pacientes (%) que atingiram HbA1c <7% com HbA1c basal ≥7%³	9,3	26,3	32,2
n	224	225	215
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Basal (média)	151,7 [8,42]	151,0	156,5
Alteração a partir do basal ¹	5,5 [0,31]	-23,3	-23,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-28,8 (-34,3, -23,4)	-28,8 (-34,3, -23,3)
n	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	76,23	77,08	77,50
Alteração a partir do basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
n	225	225	216
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%³	5,8	27,6	23,6
n	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Basal (média)	128,8	128,7	129,3
Alteração a partir do basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

Empagliflozina como terapia associada à combinação de pioglitazona (com ou sem metformina)^{2,4}

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina num estudo duplo cego, controlado por placebo com duração de 24 semanas em pacientes não suficientemente controlados com uma combinação de metformina e pioglitazona ou com monoterapia de pioglitazona. A combinação da empagliflozina com a pioglitazona (dose média ≥ 30 mg), com ou sem metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c, glicemia de jejum, e peso corporal, e as reduções clinicamente significativas na pressão arterial em comparação com o placebo (Tabela 4). Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA1c (alteração a partir do basal)

foram de - 0,60 para empagliflozina 10 mg, -0,69% para a empagliflozina 25 mg e -0,06% para o placebo, de peso corporal (alteração a partir do basal) foram de -1,53 para empagliflozina 10 mg -1,30 kg para a empagliflozina 25 mg e +0,53 kg para o placebo, de pressão arterial sistólica (PAS: alteração a partir do basal) foram de -2,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,8 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +1,2 mmHg para o placebo e de pressão arterial diastólica (PAD: alteração a partir do basal) foram de -1,4 mmHg para empagliflozina-1,9 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,7 mmHg para o placebo. Estas alterações mantiveram-se até a semana 52.

Tabela 4 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF) controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina (análise completa dos dados)

Terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Basal (média)	8,16	8,07	8,06
Alteração a partir do basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacientes (%) que atingiram HbA1c <7% com HbA1c basal ≥7%³	7,7	24	38
N	165	163	168
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Basal (média)	151,93	152,0	151,86
Alteração a partir do basal ¹	6,47	-17,0	-21,99
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-28,5* (-31,8, -15,2)	-28,46* (-35,7, -21,24)
N	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	78,1	77,97	78,93
Alteração a partir do basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%³	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
PAS (mmHg)²			
Basal (média)	125,7	126,5	126
Alteração a partir do basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

1 média ajustada para o valor basal

2 última observação realizada (LOCF), valores depois do resgate anti-hipertensivo

3 não avaliados para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial confirmatório

*valor de p < 0,0001

Dados de 12 meses de empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com a glimepirida⁵

Em um estudo comparando a eficácia e a segurança da empagliflozina 25 mg *versus* a glimepirida (4 mg) em pacientes com controle glicêmico inadequado com metformina, o tratamento diário com empagliflozina resultou em uma redução não-inferior da HbA1c, e uma redução clinicamente significativa da glicemia de jejum, comparada à glimepirida (Tabela 5). A empagliflozina diária resultou em uma redução estatisticamente significativa no peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica (alteração a partir do basal para a PAD de -1,9 mmHg para empagliflozina e 0,9 mmHg para a glimepirida, p < 0,0001).

O tratamento com a empagliflozina resultou em proporção estatisticamente significativamente menor de pacientes com eventos hipoglicêmicos em comparação com a glimepirida (1,6% para empagliflozina, 20,4% para a glimepirida, p < 0,0001).

Tabela 5 Resultados na semana 52 (LOCF) em um estudo controlado por medicação ativa comparando JARDIANCE à glimepirida como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

Terapia associada à metformina em comparação com a glimepirida	Empagliflozina 25 mg	glimepirida
N	765	780
HbA1c (%)		
Basal (média)	7,92	7,92
Alteração a partir do basal ¹	-0,73	-0,66
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-0,07*(-0,16, 0,02)	
N	690	715
Pacientes (%) que atingiram HbA1c < 7% com HbA1c basal ≥ 7%²	38,7	39,0
N	764	779
Glicemia de jejum (mg/dL)		
Basal (média)	150,0	149,81
Alteração a partir do basal ¹	-19,38	-8,67
Diferença em relação glimepirida ¹ (IC 95%)	-10,71 (-13,61, -7,8)	
N	765	780
Peso corporal (kg)		
Basal (média)	82,52	83,03
Alteração a partir do basal ¹	-3,21	1,59
Diferença em relação glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-4,81** (-5,16, -4,46)	
N	765	780
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%²	32,8	2,7
N	765	780
PAS (mmHg)²		
Basal (média)	133,4	133,5
Alteração a partir do basal ¹	-3,6	2,2
Diferença em relação glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-5,8** (-7,3, -4,4)	

¹ média ajustada para o valor basal

² não avaliados para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial confirmatório

* p< 0,0001 para não-inferioridade

** p< 0,0001 para superioridade

Empagliflozina como terapia associada à insulina basal⁶

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina como terapia adicional à insulina basal, com ou sem metformina concomitante ou não com terapia com sulfonilureia em um estudo duplo cego, controlado por placebo com duração de 78 semanas. Durante as primeiras 18 semanas a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para atingir uma glicemia de jejum < 110 mg/dL nas 60 semanas seguintes.

Na semana 18, a empagliflozina proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA1c em relação ao placebo. Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal ≥ 7,0% alcançou HbA1c alvo < 7% em comparação com o placebo. Após 78 semanas, a empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA1c e na necessidade insulina adicional em comparação com o placebo (Tabela 6).

Na semana 78, a empagliflozina resultou em uma redução da glicemia de jejum de -10,51 mg/dL para empagliflozina 10 mg, -17,43 mg/dL para empagliflozina 25 mg e -5,48 mg/dL para o placebo, no peso corporal (- 2,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 kg para empagliflozina 25 mg e +1,16 kg para o placebo, p <0,0001) e na pressão arterial (PAS: - 4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg e +0,1 mmHg para o placebo, PAD: -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina e -0,3 mmHg para o placebo).

Tabela 6 Resultados nas semanas 18, 78 (LOCF) em um estudo controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia (análise completa dos dados)

Terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
n	125	132	117
HbA1c (%) na semana 18			
Basal (média)	8,10	8,26	8,34
Alteração a partir do basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferença em relação placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
n	112	127	110
HbA1c (%) na semana 78			
Basal (média)	8,09	8,27	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferença em relação placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
n	112	127	110
Dose de insulina basal (UI/por dia) na semana 78			
Basal (média)	47,84	45,13	48,43
Alteração a partir do basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferença em relação placebo ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

¹ média ajustada para o valor basal

*valor de p < 0,0001

**valor de p < 0,025

Empagliflozina como terapia associada ao inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina como terapia associada aos inibidores de DPP-4 mais a metformina, com ou sem medicamento antidiabético oral adicional em 160 pacientes com alto risco cardiovascular. O tratamento com a empagliflozina durante 28 semanas reduziu a Hb1Ac em comparação com o placebo (alteração a partir do basal de -0,52% para a empagliflozina e -0,02% para o placebo).

Pacientes com insuficiência renal, dados controlados por placebo por 52 semanas⁷

Avaliou-se a eficácia e a segurança da empagliflozina como terapia associada aos antidiabéticos de base em uma população de pacientes com insuficiência renal leve e moderada de em um estudo duplo-cego, controlado com placebo durante 52 semanas.

O tratamento com JARDIANCE levou a uma redução estatisticamente significativa da HbA1c e melhora clinicamente significativa na glicemia de jejum, do peso corporal e da pressão arterial em comparação com o placebo na semana 24 (Tabela 7). A melhora na HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal, e a pressão sanguínea manteve-se até 52 semanas.

Tabela 7 Resultados na semana 24 (LOCF) em um estudo de JARDIANCE controlado por placebo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com insuficiência renal (análise completa dos dados)

	placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	placebo	Empagliflozina 25 mg
	taxa de filtração glomerular ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73m²			taxa de filtração glomerular ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73m²	
n	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Basal (média)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Alteração a partir do basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54

Diferença em relação placebo ¹ (IC 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,46 (-0,66, -0,27)
n	89	94	91	84	86
Pacientes (%) que atingiram HbA1c < 7% com HbA1c basal ≥ 7%²	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
n	95	98	97	89	90
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Basal (média)	144,78	145,96	148,44	154,10	144,56
Alteração na partir do basal ¹	5,67	-13,88	-18,08	6,68	-14,71
Diferença em relação placebo ¹ (IC 95%)		-19,56 (-29,23, -9,88)	-23,75* (-33,5, -14,3)		-21,39 (-31,94, -10,84)
n	95	98	97	89	91
Peso corporal (kg)²					
Basal (média)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Alteração a partir do basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,11	-1,39
Diferença em relação placebo ¹ (IC 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-1,28 (-2,08, -0,48)
n	95	98	97	89	91
PAS (mmHg)²					
Basal (média)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Alteração a partir do basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Diferença em relação placebo ¹ (IC 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-6,07 (-9,79, -2,34)

1 média ajustada para o valor basal

2 não avaliados para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial confirmatório

* p < 0,0001

Glicemia pós-prandial (2 horas)

O tratamento com empagliflozina como tratamento associado à metformina, ou à metformina mais sulfonilureias resultou em melhora clinicamente significativa da glicemia pós-prandial (2h) (teste de tolerância à refeição) em 24 semanas (estudo em associação à metformina: placebo +5,9 mg/dL, empagliflozina 10 mg: -46,0 mg/dL, empagliflozina 25 mg - 44,6 mg/dL; estudo em associação à metformina mais sulfonilureias: placebo -2,3 mg/dL, empagliflozina 10 mg: -35,7 mg/dL empagliflozina 25 mg -36,6 mg/dL).

Pacientes com HbA1c basal elevada (>10%)

Em uma análise pré-especificada de três estudos de fase 3, o tratamento aberto utilizando empagliflozina 25 mg em pacientes com hiperglicemia grave (n = 257, HbA1c basal média 11,26%) resultou em uma redução clinicamente significativa na HbA1c em relação ao valor basal (-3,27%).

Peso corporal

Em uma análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, controlados por placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução do peso corporal, em comparação ao placebo na semana 24 (-2,04 kg para empagliflozina 10 mg-2,26 kg para empagliflozina 25 mg e -0,24 kg para o placebo) que foi mantida até a semana 52 (-1,96 kg para empagliflozina 10 mg, -2,25 kg para empagliflozina 25 mg e -0,16 kg para placebo).

Circunferência abdominal

O tratamento com monoterapia de empagliflozina ou tratamento associado à metformina, pioglitazona ou metformina mais sulfonilureia resultou na redução sustentada da circunferência abdominal ao longo da duração dos estudos em um intervalo de -1,7 cm a -0,9 cm para empagliflozina e de -0,5 cm a + 0,2 cm para o placebo.

Pressão arterial⁸

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina em um estudo duplo-cego, controlado por placebo de 12 semanas de duração em pacientes com diabetes tipo 2, e pressão arterial elevada em tratamento com diferentes antidiabéticos de base e até 2 terapias com anti-hipertensivos (Tabela 8). O tratamento com empagliflozina uma vez por dia resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA1c, pressão arterial sistólica e diastólica média de 24 horas conforme determinado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial. O tratamento com empagliflozina proporcionou reduções na PAS quando sentado (alteração a partir do basal de -0,67 mmHg para o placebo, -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg e -5,47 mmHg para empagliflozina 25 mg) e PAD quando sentado (alteração a partir do basal de -1,13 mmHg para o placebo, -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg e -3,02 mmHg para empagliflozina 25 mg).

Tabela 8 Resultados na semana 12 (LOCF) em um estudo de JARDIANCE controlado por placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial não controlada (análise completa dos dados)

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
n	271	276	276
HbA1c (%) na semana 12			
Basal (média)	7,90	7,87	7,92
Alteração a partir do basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferença em relação placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS de 24 horas na semana 12			
Basal (média)	131,72	131,34	131,18
Alteração a partir do basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferença em relação placebo ¹ (IC 97,5%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD de 24 horas na semana 12			
Basal (média)	75,16	75,13	74,64
Alteração a partir do basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferença em relação placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a análise dos dados de pacientes que completaram o estudo

¹ média ajustada para o valor basal

* valor de p < 0,0001

** valor de p < 0,0008

Numa análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, todos controlados com placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução da pressão arterial sistólica (-3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,3 mmHg para empagliflozina 25 mmHg), em comparação com o placebo (-0,5 mmHg) e da pressão arterial diastólica (-1,8 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg) em comparação com placebo (-0,5 mmHg), na semana 24, resultados que foram mantidos até à semana 52.

Segurança cardiovascular

Em uma meta-análise prospectiva e pré-especificada de eventos cardiovasculares julgados por um comitê independente e oriundos de 12 estudos clínicos de fase II e III envolvendo 10.036 pacientes com diabetes tipo 2, a empagliflozina não aumentou o risco cardiovascular.

Em um estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo, com comparador ativo, de 30 indivíduos saudáveis não se observou aumento de QTc tanto com empagliflozina de 25 mg como de 200 mg.

1. Eilbracht J, Radovan D, Delafont B, Macha S. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise. (U12-1517-01)

2. Pinnetti S, Koeppen M, Cescutti J. A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23. (U12-1521-01)
3. Seewaldt-Becker E, Glaser S, Weimer M, Macha S. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea. (U12-1518-01)
4. Swallow R, Xu D, Jones R, Macha S. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin. (U12-1516-02)
5. Svaerd R, Frampton H, Zeller C. A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment. (U12-1520-02)
6. Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control. (U12-3817-01)
7. Manassie J, Glaser S, Jones R, Macha S. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment and insufficient glycaemic control. (U12-1522-01)
8. Narko K, Staudt M, Green A. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. (U12-1526-01)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT2 (cotransportador de sódio e glicose 2) com um IC50 de 1,3 nM que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC50 de 6.278 nM). Além disso, a seletividade elevada pode ser demonstrada para outros transportadores de glicose (GLUTs) responsáveis pela homeostase da glicose em diferentes tecidos.

O SGLT-2 é altamente expresso no rim, enquanto que a expressão em outros tecidos não ocorre ou é muito baixa. Ele é responsável, como transportador predominante, pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, reduzindo a reabsorção renal de glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicosúrico é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Através da inibição do SGLT-2 em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e hiperglicemia, a glicose em excesso é excretada na urina.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e se manteve durante o intervalo de dosagem de 24 horas. A glicosúria foi mantida no final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média aproximada de 78 g/dia, com 25 mg de empagliflozina uma vez por dia. O aumento da glicosúria resultou em uma redução imediata da glicemia plasmática em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

A empagliflozina melhora a glicemia tanto em jejum como pós-prandiais.

O mecanismo de ação da empagliflozina independente da insulina contribui para um baixo risco de hipoglicemia.

O efeito da empagliflozina na diminuição da glicemia é independente da função da célula β e da secreção de insulina. Percebeu-se uma melhora dos marcadores da função das células β , incluindo HOMA β e a razão pró-insulina/ insulina. Além disso, a excreção urinária de glicose desencadeia a perda de calorias, associada com a perda de gordura corporal e redução de peso corporal.

A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese leve que pode contribuir para a redução sustentada e moderada da pressão sanguínea.

Farmacocinética

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina tem sido amplamente caracterizada em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no $t_{\text{máx}} \text{ médio}$ 1,5 h após a dose. Depois disso, as concentrações no plasma diminuíram de uma maneira bifásica com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC (área sob a curva) plasmática média no estado de equilíbrio foi de 4.740 nmol.h/L e a $C_{\text{máx}}$ foi de 687 nmol/L, com 25 mg uma vez por dia de empagliflozina. A exposição sistêmica da empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado de equilíbrio da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear em função do tempo. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

A administração de 25 mg de empagliflozina após uma refeição rica em gordura e de elevado teor calórico resultou em uma exposição levemente menor; a AUC diminuiu em aproximadamente 16% e a $C_{\text{máx}}$ diminuiu em aproximadamente 37%, em relação ao estado de jejum. O efeito observado do alimento na farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio foi estimado ser 73,8 L, com base em uma análise farmacocinética da população. Após a administração de uma solução oral de empagliflozina- ^{14}C a indivíduos saudáveis, a presença em células vermelhas foi de aproximadamente 36,8% e a ligação às proteínas plasmáticas foi de 86,2%.

Metabolismo

Nenhum dos principais metabólitos de empagliflozina foi detectado no plasma humano e os metabólitos mais abundantes foram três conjugados glucuronídeos (2-O-, 3-O-, e 6-O-glicuronídeo). A exposição sistêmica de cada metabólito foi menor que 10% do total do medicamento ingerido. Estudos *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo de empagliflozina em humanos seja a glicuronidação pela uridina 5'-difosfo--glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Excreção

A meia-vida terminal aparente de eliminação da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a depuração oral aparente foi 10,6 L/h com base na análise farmacocinética da população. As variabilidades inter-indivíduos e residual para depuração oral de empagliflozina foram de 39,1% e 35,8%, respectivamente. Com uma dose única diária, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da empagliflozina foram atingidas na quinta dose. Consistente com a meia-vida, observou-se no estado de equilíbrio uma acumulação de até 22%, em relação à AUC plasmática. Após administração de uma solução oral de empagliflozina- ^{14}C a indivíduos saudáveis, cerca de 95,6% da radioatividade relacionada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41,2%) ou na urina (54,4%). A maioria da radioatividade relacionada ao fármaco recuperada nas fezes era o fármaco inalterado e cerca de metade da radioatividade excretada na urina era o fármaco inalterado.

Populações Especiais

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 60 - < 90 mL/min/1,73 m²), moderada (taxa de filtração glomerular: 30 - < 60 mL/min/1,73 m²), grave (taxa de filtração glomerular: < 30 mL/min/1,73 m²) e pacientes com insuficiência renal/doença renal terminal, a AUC da empagliflozina aumentou em aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis de picos plasmáticos da empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com insuficiência renal moderada e com insuficiência renal / doença renal terminal em comparação com pacientes com função renal normal. Os níveis de pico plasmáticos de empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com insuficiência renal leve e grave, em comparação com indivíduos com função renal normal. Em conformidade com o estudo de Fase I, a análise farmacocinética da população mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a redução da taxa de filtração glomerular levando a um aumento da exposição ao fármaco. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a $C_{máx}$ em cerca de 4%, 23% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática.

Índice de Massa Corporal (IMC): não é necessário ajuste posológico com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Sexo: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo. O sexo não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Raça: nenhum ajuste posológico é necessário com base na raça. Com base na análise farmacocinética da população, a AUC foi estimada em 13,5% maior em pacientes asiáticos com um IMC de 25 kg/m² em comparação aos pacientes não-asiáticos com um IMC de 25 kg/m².

Idosos: a idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Crianças: ainda não foram realizados estudos caracterizando a farmacocinética da empagliflozina em pacientes pediátricos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

JARDIANCE é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina, ou aos excipientes da fórmula, ou em caso de doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

JARDIANCE não deve ser usado em pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pacientes com insuficiência renal

JARDIANCE não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular <45 ml/min/1.73 m².

Monitoramento da função renal

Devido ao mecanismo de ação, a eficácia da empagliflozina depende da função renal. Assim, recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento com empagliflozina e periodicamente, ou seja, pelo menos anualmente.

Pacientes com risco de hipovolemia

Com base no mecanismo de ação dos inibidores de SGLT-2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode levar a uma modesta redução na pressão arterial. Portanto, recomenda-se precaução em pacientes para os quais uma queda da pressão arterial induzida pela empagliflozina pode representar um risco, como pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou doentes com 75 anos ou mais.

Em caso de condições que podem levar à perda de líquido (por exemplo, doença gastrointestinal), recomenda-se um cuidadoso monitoramento do volume (por exemplo, exame físico, medidas de pressão arterial, exames laboratoriais incluindo hematócrito) e eletrólitos para pacientes que fazem uso de empagliflozina. A interrupção temporária do tratamento com empagliflozina deve ser considerada até que a perda de fluido seja corrigida.

Infecções do trato urinário

A frequência global da infecção do trato urinário reportado como evento adverso foi maior do que com o placebo em pacientes tratados com empagliflozina 10 mg e semelhante ao placebo em pacientes tratados com empagliflozina 25 mg. Infecções do trato urinário complicadas (por exemplo, pielonefrite ou urosepse) ocorreram em uma frequência semelhante nos pacientes tratados com empagliflozina em comparação com placebo. No entanto, deve-se considerar a interrupção temporária da empagliflozina em pacientes com infecções do trato urinário complicadas.

Pacientes idosos

Pacientes com 75 anos de idade ou mais podem apresentar risco elevado de hipovolemia, portanto, JARDIANCE deve ser prescrito com cautela a estes pacientes.

A experiência terapêutica em pacientes com 85 anos de idade é limitada. O início da terapia com empagliflozina nesta população não é recomendada.

Este produto contém 113 mg de lactose por dose diária máxima recomendada. Pacientes que possuem condições hereditárias raras de intolerância à galactose (ex. galactosemia) não devem tomar este medicamento.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Existem poucos dados sobre a utilização de JARDIANCE em mulheres grávidas. Estudos pré-clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de JARDIANCE durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

Não há dados em humanos sobre a excreção da empagliflozina no leite. Dados pré-clínicos disponíveis em animais mostraram excreção de empagliflozina no leite. Não se pode excluir um risco para os recém-nascidos / bebês. Recomenda-se descontinuar a amamentação, durante o tratamento com JARDIANCE.

Nenhum estudo sobre o efeito na fertilidade humana foi realizado com a JARDIANCE. Estudos pré-clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos sobre a fertilidade.

JARDIANCE está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos: a empagliflozina pode aumentar o efeito diurético de tiazídicos e diuréticos de alça e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão a empagliflozina pode aumentar o efeito diurético de tiazídicos e diuréticos de alça e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão.

Avaliação *in vitro* das interações farmacológicas: a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. Os dados *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glicuronidação pela uridina 5'-difosfo-glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9. A empagliflozina não inibe a UGT1A1. Em doses terapêuticas, o potencial para a empagliflozina inibir ou inativar reversivelmente as principais isoformas do CYP450 ou UGT1A1 é remota. Interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas do CYP450 ou UGT1A1 com empagliflozina e substratos administrados concomitantemente destas enzimas são, portanto, consideradas improváveis.

A empagliflozina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), mas não inibe estes transportadores de efluxo em doses terapêuticas. Com base nos estudos *in vitro*, considera-se improvável que a empagliflozina cause interações com medicamentos que são substratos da glicoproteína P. A empagliflozina é um substrato dos transportadores humanos de captação de OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não de OAT1 e OCT2. A empagliflozina não inibe nenhum desses transportadores humanos de captação em concentrações no plasma clinicamente relevantes e, como tal, considera-se improvável as interações medicamento-medimento com os substratos destes transportadores de captação.

Avaliação *in vivo* de interações farmacológicas: não se observou interações clinicamente significativas quando a empagliflozina foi coadministrada com outros medicamentos habitualmente utilizados. Com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos, não se recomenda ajuste na dose de JARDIANCE quando coadministrado com outros medicamentos prescritos com frequência.

A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem a coadministração de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril, sinvastatina, torasemida e hidroclorotiazida em voluntários sadios. Observou-se aumentos na exposição total (AUC) da empagliflozina após coadministração com genfibrozil (59%), rifampicina (35%), ou probenecida (53%). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A empagliflozina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glimepirida,

pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, digoxina, ramipril, sinvastatina, hidroclorotiazida, torasemida e contraceptivos orais, quando coadministradas em voluntários saudáveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O prazo de validade de JARDIANCE é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido de JARDIANCE é amarelo claro, oval, biconvexo, com o símbolo **BI** em uma face e **S25** na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de JARDIANCE deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos. A dose inicial recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. O tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 deve ser individualizado com base na eficácia e tolerabilidade. A dose máxima de 25 mg ao dia pode ser utilizada, porém não deve ser excedida.

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com taxa de filtração glomerular ≥ 45 mL/min/1,73 m².

Não se recomenda ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática e em idosos. A experiência terapêutica em pacientes com 85 anos de idade ou mais é limitada. O início da terapia com empagliflozina nesta população não é recomendada.

Em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos, a segurança e a eficácia de JARDIANCE não foram estabelecidas.

Quando JARDIANCE é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode-se considerar a dose mais baixa destas para reduzir o risco de hipoglicemia.

Esquecimento de dose

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada no mesmo dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Um total de 13.076 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados em estudos clínicos para avaliar a segurança de empagliflozina, dos quais 8.400 pacientes foram tratados com empagliflozina, quer sozinha ou em combinação com metformina, sulfonilureia, agonista de PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), inibidores de DPP4 ou insulina. Em ensaios clínicos, 2856 pacientes receberam tratamento com JARDIANCE (empagliflozina) 10 mg e 3738 pacientes receberam tratamento com JARDIANCE (empagliflozina) 25 mg durante pelo menos 24 semanas e 601 ou 881 pacientes por pelo menos 76 semanas..

Nestes estudos, a frequência de eventos adversos que conduziu à descontinuação foi semelhante em grupos tratados com placebo (5,3%), JARDIANCE 10 mg (4,8%) e JARDIANCE 25 mg(4,9%).

Os estudos controlados por placebo duplo-cego de 18 a 24 semanas de exposição incluíram 2.971 pacientes, dos quais 995 foram tratados com placebo, 999 foram tratados com JARDIANCE 10 mg e 977 foram tratados com JARDIANCE 25 mg.

A reação adversa mais frequente foi a hipoglicemia, que depende do tipo de terapia de base usada nos respectivos estudos.

As reações adversas relatadas em pacientes que receberam JARDIANCE em estudos controlados por placebo duplo-cegos de 18 até 24 semanas, ou em terapias associadas, estão classificadas por frequência:

Muito comum ($\geq 1/10$): hipoglicemia (vide subitem hipoglicemia)

Comum ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais, micção aumentada.

Incomum ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$): hipoglicemia grave

As frequências das reações adversas abaixo foram calculadas independente de suas causalidades.

Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia dependeu da terapia de base que foi utilizada nos respectivos estudos.

Hipoglicemia leve (glicemia 54 – 70 mg/dL)

A frequência de pacientes com hipoglicemia leve foi semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com a metformina, e em combinação com a pioglitazona com ou sem metformina.

A frequência de pacientes com hipoglicemia leve foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com metformina mais sulfonilureias (JARDIANCE 10 mg 10,3%, JARDIANCE 25mg 7,4%, placebo = 5,3%), e em combinação com insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia (durante 18 semanas iniciais de tratamento, quando a insulina não pode ser ajustada, a frequência foi para JARDIANCE 10 mg = 5,9%, JARDIANCE 25 mg de 7,7%, placebo = 5,3%; após a semana 78 do estudo, a frequência foi para JARDIANCE 10mg = 14,2%, JARDIANCE 25 mg = 12,3%, placebo = 12,4%)

Hipoglicemia grave (glicemia <54 mg/dL)

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi baixa (<1%) e semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina, e em combinação com a pioglitazona com ou sem metformina.

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com metformina mais sulfonilureias (JARDIANCE 10 mg = 5,8%, JARDIANCE 25 mg = 4,1%, placebo = 3,1%), em combinação com insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia (durante as 18 semanas iniciais de tratamento enquanto a insulina não podia ser ajustada, a frequência foi para JARDIANCE 10 mg 13,6%, JARDIANCE 25 mg = 20,0%, placebo = 15,3% após a semana 78 do estudo, a frequência foi para JARDIANCE 10mg = 21,9%, JARDIANCE 25 mg = 23,2%, placebo = 22,9%).

Infecção do trato urinário

A frequência global de eventos adversos de infecção do trato urinário foi semelhante nos pacientes tratados com JARDIANCE 25 mg e placebo (7,6%), e superior nos doentes tratados com JARDIANCE 10 mg (9,3%). Semelhante ao placebo, a infecção do trato urinário foi relatada com mais frequência para JARDIANCE em pacientes com histórico de infecções do trato urinário crônicas ou recorrentes. A intensidade de infecções do trato urinário foi semelhante à do placebo para relatos de intensidade leve, moderada e grave. Eventos de infecções do trato urinário foram relatados mais frequentemente para empagliflozina em comparação com placebo em pacientes do sexo feminino, mas não em pacientes do sexo masculino.

Monilíase vaginal, vulvovaginites, balanite e outras infecções genitais

Monilíase vaginal, vulvovaginites, balanite e outras infecções genitais foram relatadas mais frequentemente para JARDIANCE 10 mg (4,1%) e JARDIANCE 25 mg (3,7%) em comparação com placebo (0,9%) em pacientes do sexo feminino, e a diferença de frequência foi menos pronunciada em pacientes do sexo masculino. As infecções do trato genital foram de intensidade leve ou moderada, e não houve de intensidade grave.

Aumento da micção

Como esperado, devido ao seu mecanismo de ação, observou-se frequências mais elevadas de micção aumentada (tal como avaliado pela pesquisa de termo preferencial incluindo poliúria, poliúria, noctúria) em pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (3,4%) e JARDIANCE 25 mg (3,2%) em comparação ao placebo (1,0%). O aumento da micção foi em sua maioria de intensidade leve ou moderada. A frequência de noctúria relatada foi comparável entre placebo e JARDIANCE (% <1).

Hipovolemia

A frequência global de hipovolemia (incluindo os termos predefinidos, queda da pressão arterial (ambulatorial), queda da pressão arterial sistólica, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope) foi semelhante ao placebo (JARDIANCE 10 mg = 0,5 %, JARDIANCE 25 mg = 0,3% e placebo = 0,3%). O efeito da empagliflozina na excreção urinária de glicose está associado à diurese osmótica, o que poderia afetar o estado de hidratação de pacientes

com 75 anos de idade ou mais. Em pacientes ≥ 75 anos de idade, a frequência de eventos de hipovolemia foi semelhante para JARDIANCE 10 mg (2,3%) em comparação com o placebo (2,1%), mas aumenta com JARDIANCE 25 mg (4,4%).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Durante os estudos clínicos controlados em indivíduos sadios, doses únicas de até 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 vezes a dose diária máxima recomendada, foram bem toleradas. Não há experiência com doses acima de 800 mg em humanos.

Na eventualidade de uma superdose, deve-se iniciar tratamento de suporte apropriado ao estado clínico do paciente. Não há estudos sobre a remoção de empagliflozina por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0172.

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou - CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra - SP
CNPJ 60.831.658/0021-10
SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein - Alemanha

Venda sob prescrição médica



20131127
C15-00