

Comunicação Direta ao Profissional de Saúde: recomendações atualizadas sobre o risco de cetoacidose diabética durante o tratamento com Jardiance® (empagliflozina)

10 de março de 2016

Público: especialistas em medicina interna/diabetologistas/endocrinologistas, médicos clínicos gerais ou de saúde da família, profissionais de saúde de emergência, hospitalistas e médicos intensivistas, enfermeiros de diabetes, profissionais de enfermagem avançados, assistentes médicos e educadores de diabetes certificados.

Caro profissional de saúde,

Em julho de 2015, a Boehringer Ingelheim emitiu uma comunicação sobre o risco de cetoacidose diabética para os medicamentos da classe dos inibidores de SGLT2, que são inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2) aprovados como antihiperlipemiantes orais para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. O objetivo desta carta é fornecer informações de segurança atualizadas.

Casos raros porém graves, às vezes com risco de vida e fatais de cetoacidose têm sido relatados em pacientes em tratamento com inibidor de SGLT2 para o diabetes tipo 2. Em alguns desses relatos, a apresentação da condição foi atípica, com observação de aumento apenas moderado dos níveis de glicose no sangue. Tal apresentação atípica da cetoacidose diabética em pacientes com diabetes pode retardar o diagnóstico e tratamento.

Resumo das recomendações atualizadas

- O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado em caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga incomum ou sonolência. O médico deverá informar os pacientes sobre sinais e sintomas de acidose metabólica e aconselhá-los a procurar imediatamente orientação médica caso apresentem estes sinais e sintomas.
- Em pacientes em que cetoacidose diabética for suspeita ou diagnosticada, o tratamento com **Jardiance®** deve ser descontinuado imediatamente.
- Em situações clínicas conhecidas por predispor à cetoacidose (por exemplo, jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia) a descontinuação temporária de **Jardiance®** deve ser considerada.

Mais informações sobre a questão de segurança

A maioria dos casos de cetoacidose diabética em pacientes tratados com inibidores de SGLT2 necessitou de hospitalização. Até o momento, muitas delas ocorreram durante os primeiros 2 meses de tratamento. Em alguns casos, um pouco antes ou ao mesmo tempo em que a cetoacidose ocorreu, os pacientes tiveram desidratação, baixa ingestão de alimentos, perda de peso, infecção, cirurgia, vômitos, uma diminuição da sua dose de insulina ou controle inadequado do diabetes.

Em um número de casos foi reportado aumento moderado e atípico dos valores da glicemia ou valores de glicemia abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dL), enquanto que a hipoglicemia foi registrada em um caso. Há também casos de cetoacidose logo após a interrupção dos inibidores de SGLT2.

O mecanismo subjacente associando a cetoacidose diabética aos inibidores de SGLT2 não está estabelecido. A cetoacidose diabética geralmente se desenvolve quando os níveis de insulina são muito baixos. A cetoacidose diabética ocorre mais comumente em pacientes com diabetes tipo 1 e é geralmente acompanhada de elevados níveis de glicemia (> 14 mmol/L).

No entanto, os casos citados acima se referem a pacientes com diabetes tipo 2 e num certo número de casos os níveis de glicemia foram apenas ligeiramente aumentados, em contraste com os casos típicos de cetoacidose diabética.

Recomendações para os Profissionais de Saúde

Antes de iniciar o tratamento com **Jardiance**[®], fatores no histórico do paciente que podem predispor à cetoacidose devem ser considerados. Esses fatores incluem pacientes:

- Em uma dieta com uma oferta muito baixa de carboidratos (pois esta combinação pode aumentar ainda mais a produção de corpos cetônicos),
- Com doenças agudas,
- Com distúrbios do pâncreas, sugerindo deficiência de insulina (por exemplo, diabetes tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia pancreática),
- Redução da dose de insulina (incluindo falha na bomba de insulina),
- Abuso de álcool,
- Desidratação grave,
- Histórico de cetoacidose.

Jardiance[®] deve ser usado com precaução nestes pacientes. Além disso, o paciente deve ser informado sobre os fatores de risco listados acima.

Uma proporção substancial dos casos envolve uso não aprovado em pacientes com diabetes tipo 1. Os prescritores devem ser lembrados de que o diabetes tipo 1 não é uma indicação aprovada para os inibidores de SGLT2.

Produto Afetado

- JARDIANCE® (empagliflozina) comprimidos

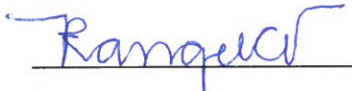
Ligue para relatar

Os profissionais de saúde devem ser lembrados a relatar as suspeitas de reações adversas associadas a este produto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e à Boehringer Ingelheim.

Pontos de contato da empresa

Se você tiver dúvidas ou necessitar de informações adicionais, favor contatar o Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 701 6633 ou sac.brasil@boehringer-ingelheim.com.

Atenciosamente,



Patrícia Rangel

Diretora Médica

Anexo: JARDIANCE® (empagliflozina). Bula completa.

**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 de ferro 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 17.331 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram avaliados em 15 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo e medicação ativa, dos quais 4.603 pacientes receberam empagliflozina 10 mg e 5.567 receberam empagliflozina 25 mg. Em 6 estudos os pacientes receberam tratamento por 24 semanas; nas extensões de estudos aplicáveis e de outros estudos, os pacientes foram expostos a JARDIANCE por até 102 semanas.

O tratamento com empagliflozina (10 mg e 25 mg) 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 (GJ), peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente). A administração de empagliflozina 25 mg resultou numa maior proporção de pacientes que atingiram a meta de HbA_{1c} < 7% e menos pacientes necessitaram de medicamentos de resgate para a glicemia 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 DM2, 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 > 30 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, 11}

A eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg e 25 mg) 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 PAS em comparação com placebo (Tabela 1) e uma diminuição clinicamente significativa da GJ. Observou-se uma diminuição numérica da PAD, mas não se atingiu significância estatística versus placebo (-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) foram de -0,65% para empagliflozina 10 mg, -0,76% para empagliflozina 25 mg, +0,13% para o placebo e -0,53% para a sitagliptina. A alteração de peso corporal a partir do basal foi de -2,24 kg para empagliflozina 10 mg, -2,45 kg para empagliflozina 25 mg, -0,43 kg para o placebo e +0,10 kg para a sitagliptina. Na pressão arterial sistólica (PAS) a alteração em relação a basal foi de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,2 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,7 mmHg para o placebo e -0,3 mmHg para a sitagliptina e na pressão arterial diastólica (PAD) a alteração em relação a basal foi de -1,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,6 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,6 mmHg para o placebo e de -0,1 mmHg para a sitagliptina. As alterações mantiveram-se até a semana 76.

O tratamento diário com JARDIANCE melhorou significativamente os marcadores da função das células β (HOMA β).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 1 Resultado de um estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF)¹ 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 (%)				
Média Basal	7,91	7,87	7,86	7,85
Alteração a partir do basal ²	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença em relação ao placebo ² (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 (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c <7%⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
n	226	223	223	223
Glicemia de jejum (mg/dL)⁴				
Média Basal	154,7	152,8	152,6	147,1
Alteração a partir do basal ²	11,8	-19,4	-24,5	-6,9
Diferença em relação ao placebo ² (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)				
Média Basal	78,23	78,35	77,80	79,31
Alteração a partir do basal ²	-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) ⁴
n	228	224	224	223
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%⁵	4,4	22,8	29,0	6,3
n	228	224	224	223
PAS (mmHg)³				
Média Basal	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) ⁴

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

² Média ajustada para o valor basal e estratificação.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF).

⁴ IC 95%.

⁵ Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

*<0,0001

Empagliflozina como terapia associada à metformina^{2, 3, 11}

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 da HbA_{1c} (alteração a partir do basal de -0,62% para a empagliflozina 10 mg, -0,74% para a empagliflozina 25 mg, e -0,01% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,39 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,65 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,46 kg para o placebo), da pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -5,2 mmHg para a empagliflozina 10

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

mg, -4,5 mmHg para a empagliflozina 25 mg e 0,8 mmHg para o placebo) e da pressão arterial diastólica (PAD) (alterações em relação ao basal de -2,5 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,5 mmHg para o placebo) se mantiveram por até a semana 76.

Tabela 2 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ 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
HbA1c (%)			
Média Basal	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 (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c < 7%²	12,5	37,7	38,7
n	207	216	213
Glicemia de jejum (mg/dL)²			
Média Basal	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)			
Média Basal	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%²	4,8	21,2	23,0
n	207	217	213
PAS (mmHg)²			
Média Basal	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)

¹Média ajustada para o valor basal e estratificação.

²Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

*valor de p < 0,0001

Terapia combinada de empagliflozina e metformina em pacientes virgens de tratamento¹²

Um estudo de delineamento fatorial de 24 semanas de duração foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de empagliflozina em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com empagliflozina combinada com metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1000 mg; 12,5 mg e 500 mg; e 12,5 mg e 1000 mg administrados duas vezes ao dia) produziu melhoras estatisticamente significativas da HbA_{1c} e levou a reduções significativamente maiores da glicemia de jejum (GJ) e peso corporal em comparação com os componentes individuais. Uma maior proporção de pacientes com uma HbA_{1c} basal ≥7,0% e tratados com empagliflozina combinada com metformina conseguiu uma HbA_{1c} alvo <7% em comparação com os componentes individuais (Tabelas 3 e 4).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 3 Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 10 mg em combinação com metformina aos componentes individuais

	Empagliflozina 10 mg +metformina 1000 mg^a	Empagliflozina 10 mg +metformina 2000 mg^a	Empagliflozina 10 mg (qd)	Metformina 1000 mg^a	Metformina 2000 mg^a
n	161	167	169	167	162
HbA1c (%)					
Período basal (média)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Alteração desde o período basal ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
n	153	161	159	166	159
Pacientes (%) atingindo HbA1c <7% com HbA1c basal ≥7%	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
n	161	166	168	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Período basal (média)	165,9	163,7	170,0	172,6	169,0
Alteração desde o período basal ¹	-45,5	-47,8	-32,9	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-12,6** (- 19,1, -6,0) ^b	-14,8** (-21,4, -8,2) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-28,2** (- 35,0, -21,5) ^b	-15,6** (-22,3, -8,9) ^b			
n	161	165	168	166	162
Peso Corporal (kg)					
Período basal (média)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
% Alteração desde o período basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

^aDados em duas doses igualmente divididas por dia

^bPopulação de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA_{1c} basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

¹ média ajustada para valor basal

² Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO)

*p≤0,0062 para HbA_{1c};

**A análise é uma maneira exploratória: p≤0,0002 para GJ e p<0,0001 para peso corporal

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 4 Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 25 mg em combinação com metformina com os componentes individuais em monoterapia

	Empagliflozina 25 mg +metformina 1000 mg^a	Empagliflozina 25 mg +metformina 2000 mg^a	Empagliflozina 25 mg (qd)	Metformina 1000 mg^a	Metformina 2000 mg^a
n	165	169	163	167	162
HbA1c (%)					
Período basal (média)	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Alteração desde o período basal ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
n	159	163	158	166	159
Pacientes (%) atingindo HbA1c <7% com HbA1c basal ≥7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
n	163	167	163	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Período basal (média)	171,2	167,9	176,9	172,6	169,0
Alteração desde o período basal ¹	-44,0	-51,0	-28,0	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-16,0** (-22,8, -9,2) ^b	-23,0** (-29,7, -16,3) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-26,7** (-33,5, -20,0) ^b	-18,8** (-25,5, -12,2) ^b			
n	165	167	162	166	162
Peso Corporal (kg)					
Período basal (média)	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
% Alteração desde o período basal ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b			

^a Dados em duas doses igualmente divididas por dia

^b População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA_{1c} basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

¹ média ajustada para valor basal

² Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO)

*p≤0,0056 para HbA_{1c};

**A análise é uma maneira exploratória: p≤0,0001 para GJ e p<0,0001 para peso corporal

Empagliflozina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia^{2, 3, 11}

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 (GJ) e na pressão arterial, em comparação com o placebo (Tabela 5).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal de -0,74% para a empagliflozina 10 mg, -0,72% para a empagliflozina 25 mg e -0,03% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,44 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,28 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,63 kg para o placebo) na pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -3,8 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -3,7 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,6 mmHg para o placebo) e na pressão arterial diastólica (PAD)

(alterações a partir do basal foram de -2,6 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -2,3 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,4 mmHg para o placebo) se mantiveram por até a semana 76.

Tabela 5 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de empagliflozina 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 (%)			
Média Basal	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 (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c <7%²	9,3	26,3	32,2
n	224	225	215
Glicemia de jejum (mg/dL)²			
Média Basal	151,7	151,0	156,5
Alteração a partir do basal ¹	5,5	-23,3	-23,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-28,8 (-34,2, -23,4)	-28,8 (-34,3, -23,3)
n	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Média Basal	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%²	5,8	27,6	23,6
n	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Média Basal	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 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

*valor de p < 0,0001

Empagliflozina como terapia associada à combinação de pioglitazona (com ou sem metformina)^{2,4, 11}

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 ≥ 30 mg), com ou sem metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, GJ e peso corporal, e reduções clinicamente significativas na pressão arterial em comparação com o placebo (Tabela 6).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,61% para empagliflozina 10 mg, -0,70% para a empagliflozina 25 mg e -0,01% para o placebo. No peso corporal as alterações a partir do basal foram de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para a empagliflozina 25 mg e +0,50 kg para o placebo. Na pressão arterial sistólica (PAS), as alterações a partir do basal foram de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,3 mmHg para o placebo e na pressão arterial diastólica (PAD), as alterações a partir do basal foram de -1,3 mmHg para empagliflozina 10mg, -2,0 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,2 mmHg para o placebo. Estas alterações mantiveram-se até a semana 76.

Tabela 6 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ 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 (%)			
Média Basal	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 (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c <7%²	7,7	23,8	30,0
n	165	163	168
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Média Basal	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%)		-23,5* (-31,8, -15,1)	-28,46* (-36,7, -20,24)
n	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Média Basal	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			
Média Basal	125,7	126,5	125,9
Alteração a partir do basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

*valor de p < 0,0001

Empagliflozina e linagliptina em pacientes virgens de tratamento⁹

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg em pacientes virgens de tratamento, observou-se uma melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em comparação com linagliptina 5 mg, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação em dose fixa (ADF) empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e empagliflozina 25 mg (tabela 5). Comparado à linagliptina 5 mg, ambas as doses da ADF de empagliflozina/linagliptina levaram a uma melhora estatisticamente relevante no peso corporal. Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, tanto a pressão arterial sistólica (PAS) quanto a diastólica (PAD) foram reduzidas, -2,9/-1,1 mmHg com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) e -3,6/-0,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (p < 0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS e não significativo para PAD). Tratamento de resgate foi utilizado em 2 (1,5%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 11 (8,3%) pacientes tratados com linagliptina 5 mg, 1 (0,8%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg e 4 (3,0%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA_{1c} basal (Tabela 7) e na pressão arterial sistólica foram observadas na semana 52: -2,0 mmHg com o tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg) e -1,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 7 Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)¹ de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa em pacientes virgem de tratamento.

	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
Desfecho primário: HbA1c[%] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	--	--	--
Valor de p	0,1785	Não avaliado	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	--	--	--
valor de p	<0,0001	Não avaliado	--	--	--
HbA1c [%] – 52 semanas⁴					
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 ¹	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (EP)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	--	--	--
IC 95%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada (EP)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	--	--	--
IC 95%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	--	--	--
Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	135	135	133	132	133
Média Basal (EP)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	--	--	--
IC 95.0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	--	--	--
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	--	--	--
IC 95%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	--	--	--
valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Desfecho secundário: peso corporal [Kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133

Média Basal (EP)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,3}	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	--	--	--
IC 95%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	--	--	--
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Desfecho secundário: pacientes com HbA_{1c} <7,0% – 24 semanas					
Número de pacientes N (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Com HbA _{1c} <7% na semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparação ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	1,893	2,961	--	--	--
IC 95%	1,095, 3,274	1,697, 5,169			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Comparação ⁵ vs. linagliptina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,065	4,303	--	--	--
IC 95%	1,768, 5,314	2,462, 7,522			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

² Média ajustada para o valor basal e estratificação.

³ Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25 mg/ linha 5 mg vs. empa 25 mg: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10 mg / linha 5 mg vs. empa 10 mg: 0,07 (0,91, 0,77) kg).

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os desfechos secundários.

Especificação 'não avaliado' significa que o teste hierárquico anterior na sequência de confirmação falhou de forma que nenhum teste subsequente foi realizado.

⁵ Regressão logística inclui HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal, região geográfica, e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA_{1c} basal de 7 ou mais.

EP: erro padrão

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA_{1c} a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 25 mg) e de -2,0% às 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). A redução da HbA_{1c} com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg) e de -2,0% às 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina e linagliptina como terapia associada à metformina⁹

Nos pacientes não controlados com o uso de metformina, o tratamento com ambas as doses de empagliflozina/linagliptina (ADF) por 24 semanas proporcionou melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e na glicemia em jejum (GJ), em comparação com a linagliptina 5 mg e também em comparação com empagliflozina 10 ou 25 mg. Comparadas à linagliptina 5 mg ambas as doses da empagliflozina/linagliptina (ADF) proporcionaram melhoras estatisticamente significativas no peso corporal.

Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% e que foi tratada com empagliflozina/linagliptina (ADF) atingiu a meta de HbA_{1c} <7%, em comparação com os componentes individuais (Tabela 8).

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram reduzidas em -5,6/-3,6 mmHg (p <0,001 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em -4,1/-2,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, não significativo para PAD) com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA_{1c} (Tabela 6) e pressão arterial sistólica e diastólica foram observadas na semana 52, sendo as reduções de -3,8/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e de -3,1/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para a PAS e não significativo para PAD) com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 3 (2,2%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 4 (3,1%) pacientes tratados com linagliptina 5 mg e 6 (4,3%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg.

Tabela 8 Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)¹ de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa como terapia combinada à metformina em pacientes não controlados com metformina.

	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
Desfecho primário: HbA_{1c} [%] – 24semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	--	--	--
IC 95%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
IC 95%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
HbA_{1c} [%] - 52 semanas⁴					
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 ^{1,2}	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	--	--	--
Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	133	134	139	136	127
Média Basal (EP)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	--	--	--
IC 95%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	--	--	--
Valor de p	<0,0001	0,0015	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	--	--	--
IC 95%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Desfecho secundário: peso corporal [kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2,3}	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	--	--	--
IC 95%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Desfecho secundário: pacientes com HbA_{1c} <7% - 24 semanas					

Número de pacientes, N (%)	123 (100)	128 (100)	132 (100)	125 (100)	119 (100)
HbA _{1c} <7% na semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparação ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	4,191	4,500	--	--	--
IC 95%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparação ⁵ vs. lina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,495	2,795	--	--	--
IC 95%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	--	--	--
Valor de p	<0,0001	0,0005	--	--	--

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF)

² Média ajustada para o valor basal e estratificação

³ Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal avaliada pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25/lina 5 vs. empa 25: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10/lina 5 vs. empa 10: - 0,07 kg (-0,91, 0,77)

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários

⁵ Regressão logística inclui HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal (MDRD), região geográfica e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA_{1c} basal de 7% ou mais

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA_{1c} a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,8% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,001 versus empagliflozina 25 mg) e -1,8% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). Com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg a redução de HbA_{1c} a partir do basal foi de -1,6% em 24 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg) e de -1,5% em 52 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina vs. placebo em pacientes não controlados em tratamento com metformina e linagliptina¹³

Em pacientes não adequadamente controlados com metformina e linagliptina, o tratamento de 24 semanas com ambas as doses (10 mg e 25 mg) de empagliflozina mostrou melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c}, GJ e peso corporal quando comparado com placebo (com terapia basal de linagliptina 5mg).. Uma diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% e tratados com empagliflozina atingiram o alvo de HbA_{1c} <7% comparado com o placebo (com terapia basal com linagliptina 5 mg (Tabela 9)). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica foram reduzidas, -2,6/-1,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e -1,3/ -0,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 4 (3,6%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 2 (1,8%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 13 (12,0%) pacientes tratados com placebo/linagliptina 5 mg.

Tabela 9 Parâmetros de eficácia no estudo clínico comparando empagliflozina com placebo como terapia adjuvante em pacientes não adequadamente controlados em tratamento com metformina e linagliptina 5 mg

	Metformina + Linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg ¹	Empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA1c (%) – 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (média)	7,97	7,97	7,96
Alteração do valor basal (média ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
GJ (mg/dL) – 24 semanas³			
N	109	109	106
Valor basal (média)	167,9	170,1	162,9
Alteração do valor basal (média ajustada)	-26,3	-31,6	6,1
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	
Peso Corporal – 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (média) em kg	88,4	84,4	82,3
Alteração do valor basal (média ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	
Pacientes (%) alcançando HbA1c <7% com HbA1c basal ≥ 7% – 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) alcançando A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparação vs. placebo (razão de probabilidade) (IC 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Os pacientes randomizados para o grupo empagliflozina 10 mg estavam recebendo empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ou empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg com metformina de suporte

² Os pacientes randomizados para o grupo do placebo estavam recebendo placebo mais linagliptina 5 mg com metformina de suporte

³ Modelo MMRM em FAS (CO) inclui a HbA_{1c} basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica, tratamento da visita, e tratamento por interação de visita. Para GJ, a GJ basal também está incluída. Para o peso, o peso basal também está incluído.

⁴ Não avaliado para a significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para os desfechos secundários

⁵ A regressão logística em FAS (NCF) inclui HbA_{1c} basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica, e tratamento; com base nos pacientes com HbA_{1c} de 7% e acima no período basal.

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} maior ou igual a 8,5%, a diminuição do valor basal na HbA_{1c} com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,3% em 24 semanas (p <0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg) e com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg de -1,3% em 24 semanas (p<0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg).

Dados de 2 anos de tratamento com empagliflozina associada à metformina, em comparação com a glimepirida⁵

Em um estudo comparando a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg versus glimepirida (4 mg) em pacientes com controle glicêmico inadequado apenas com metformina, o tratamento diário com empagliflozina 25 mg resultou em redução superior na HbA_{1c}, e uma redução clinicamente significativa na glicemia de jejum (GJ), em comparação com a glimepirida (Tabela 10). Empagliflozina 25 mg diariamente resultou em uma redução estatisticamente significativa no peso corporal, na pressão arterial sistólica e diastólica (alteração na PAD a partir do basal de -1,8 mmHg para empagliflozina e +0,9 mmHg para a glimepirida, p <0,0001).

O tratamento com empagliflozina 25 mg diariamente resultou em menores proporções de pacientes com episódios de hipoglicemia, com significância estatística, em comparação com a glimepirida (2,5% para empagliflozina 25 mg, 24,2% para a glimepirida, p <0,0001).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 10 Resultados de 104 semanas (LOCF)⁴ em um estudo controlado por medicação ativa comparando empagliflozina à glicemipirida como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

Empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com glicemipirida	Empagliflozina 25 mg	Glicemipirida (até 4 mg)
n	765	780
HbA_{1c} (%)		
Média Basal	7,92	7,92
Alteração a partir do basal ¹	-0,66	-0,55
Diferença em relação à glicemipirida ¹ (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
n	690	715
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥ 7% que atingiram HbA_{1c} < 7%²	33,6	30,9
n		
Glicemia de jejum (mg/dL)²		
Média Basal	150,0	149,82
Alteração a partir do basal ¹	-15,36	-2,98
Diferença em relação à glicemipirida ¹ (IC 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	
n	765	780
Peso corporal (kg)		
Média Basal	82,52	83,03
Alteração a partir do basal ¹	-3,12	1,34
Diferença em relação à glicemipirida ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
n	765	780
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%²	27,5	3,8
n	765	780
PAS (mmHg)³		
Média Basal	133,4	133,5
Alteração a partir do basal ¹	-3,1	2,5
Diferença em relação glicemipirida ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF).

⁴ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

* valor de p < 0,0001 para não inferioridade, e valor de p = 0,0153 para superioridade

** valor de p < 0,0001

Empagliflozina como terapia associada à insulina em múltiplas doses e metformina

A eficácia e segurança de empagliflozina como terapia em múltiplas doses diárias associada à insulina, com ou sem terapia concomitante com metformina (71,0% de todos os pacientes estavam na terapia de base com metformina) foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com duração de 52 semanas. Durante as 18 semanas iniciais e as últimas 12 semanas, a dose de insulina devia ser mantida estável, mas a dose foi ajustada para atingir os níveis pré-prandiais de glicemia <100 mg/dL, e os níveis de glicemia pós-prandial <140 mg/dL entre as semanas 19 e 40.

Na semana 18, o tratamento com empagliflozina resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em comparação com placebo (Tabela 11). Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% (19,5% empagliflozina 10 mg, 31,0% empagliflozina 25 mg) atingiu a meta de HbA_{1c} <7% em comparação com placebo (15,1%).

Na semana 52, o tratamento com empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e na dose de insulina em comparação com placebo e uma redução na GJ (alteração a partir do basal de -0,3 mg/dL com placebo, -19,7 mg/dL com empagliflozina 10 mg e -23,7 mg/dL com empagliflozina 25 mg), peso corporal e pressão arterial (PAS: alteração a partir do basal de -2,6 mmHg com placebo, -3,9 mmHg com empagliflozina 10 mg e -4,0 mmHg com empagliflozina 25 mg, PAD: alteração a partir do basal de -1,0 mmHg com placebo, -1,4 mmHg com empagliflozina 10 mg e -2,6 mmHg com empagliflozina 25 mg).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 11 Resultados em 18 e 52 semanas (LOCF)⁵ de um estudo controlado por placebo de empagliflozina como terapia diária associada a múltiplas doses de insulina com metformina²

Empagliflozina como terapia associada à insulina + metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
n	188	186	189
HbA1c (%) na semana 18			
Média basal	8,33	8,39	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
n	115	119	118
HbA1c (%) na semana 52³			
Média basal	8,25	8,40	8,37
Alteração a partir do basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,38**(-0,62, -0,13)	-0,46*(-0,70, -0,22)
n	113	118	118
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c < 7% na semana 52⁴	26,5	39,8	45,8
n	188	186	189
GJ (mg/dL) na semana 52⁶			
Média basal	151,6	159,1	150,3
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-19,7	-23,7
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-19,3(-27,9, -10,8)	-23,4(-31,8, -14,9)
n	115	118	117
Dose de insulina (UI/dia) na semana 52³			
Média basal	89,94	88,57	90,38
Alteração a partir do basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-8,83**(-15,69, -1,97)	-11,22**(-18,09, -4,36)
n	115	119	118
Peso corporal (kg) na semana 52³			
Média basal	96,34	96,47	95,37
Alteração a partir do basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferença em relação ao placebo (IC 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
n	188	186	189
PAS (mmHg)⁶			
Média basal	132,6	134,2	132,9
Alteração a partir do basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,4(-3,6, 0,9)	-1,4(-3,7, 0,8)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Semana 18: FAS; Semana 52: PPS-completados-52

³ Semana 19-40: regime de tratamento para o alvo com ajuste da dose de insulina para atingir níveis-alvo pré-definidos de glicemia (pré-prandial <100 mg/dL, pós-prandial <140 mg/dL.

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

⁵ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

⁶ Semana 52: FAS

* valor de p <0,0001

**valor de p <0,0015

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Empagliflozina como terapia associada à insulina basal⁶

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg ou 25 mg) como terapia adicional à insulina basal, com ou sem terapia concomitante com metformina e/ou 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 (10 mg ou 25 mg) proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em relação ao placebo. Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥ 7,0% alcançou HbA_{1c} alvo < 7% em comparação com o placebo. Após 78 semanas, a empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e na necessidade de insulina adicional em comparação com o placebo (Tabela 12).

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 as alterações foram de -2,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 kg para empagliflozina 25 mg e +1,16 kg para o placebo, p < 0,0001. Na pressão arterial sistólica, as alterações foram de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg e +0,1 mmHg para o placebo. Na pressão arterial diastólica, as alterações foram de -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina e -0,3 mmHg para o placebo.

Tabela 12 Resultados nas semanas 18 e 78 (LOCF) de 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
HbA_{1c} (%) na semana 18			
Média Basal	8,10	8,26	8,34
Alteração a partir do basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
n	112	127	110
HbA_{1c} (%) na semana 78			
Média Basal	8,09	8,27	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferença em relação ao 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			
Média Basal	47,84	45,13	48,43
Alteração a partir do basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

¹ média ajustada para o valor basal e estratificação.

*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 HbA_{1c} em comparação com o placebo (alteração a partir do basal de -0,54% para a empagliflozina 10mg, -0,52% para empagliflozina 25 mg e -0,02% para o placebo).

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

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

O tratamento com JARDIANCE levou a uma redução estatisticamente significativa da HbA_{1c} e melhora clinicamente significativa na glicemia de jejum, peso corporal e pressão arterial em comparação com o placebo na semana 24 (Tabela 13). A melhora na HbA_{1c}, glicemia de jejum (GJ), peso corporal, e pressão arterial manteve-se até 52 semanas.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 13 Resultados em 24 semanas (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/1,73m ²			taxa de filtração glomerular ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m ²	
n	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Média Basal	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Alteração a partir do basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
n	89	94	91	178	175
Pacientes (%) com HbA1c basal $\geq 7\%$² que atingiram HbA1c $< 7\%$	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
n	95	98	97	187	187
Glicemia de jejum (mg/dL)²					
Média Basal	144,8	146,0	148,4	153,4	134,0
Alteração na partir do basal ¹	5,7	-13,9	-18,1	10,2	-9,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-19,6 (-29,2, -9,9)	-23,8 (-33,5, -14,0)		-19,4* (-27,2, -11,6)
n	95	98	97	187	187
Peso corporal (kg)²					
Média Basal	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Alteração a partir do basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
n	95	98	97	187	187
PAS (mmHg)²					
Média Basal	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Alteração a partir do basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

¹ média ajustada para o valor basal e estratificação

² não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

* p < 0,0001

Glicemia pós-prandial (2 horas)

O tratamento com empagliflozina (10 mg ou 25 mg) 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 (N=57): +5,9 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=52): -46,0 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=58): -44,6 mg/dL; estudo em associação à metformina mais sulfonilureia, placebo (N=35): -2,3 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=44): -35,7 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=46): -36,6 mg/dL).

Pacientes com HbA_{1c} 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=184, HbA_{1c} basal média 11,15%) resultou em uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c} em relação ao valor basal (-3,27%) na semana 24.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 (10 mg ou 25 mg) 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 anti-hipertensivas (Tabela 14).

O tratamento com empagliflozina uma vez por dia resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c}, pressão arterial sistólica e diastólica média em 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 14 Resultados na semana 12 (LOCF)³ 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
HbA_{1c} (%) na semana 12			
Média Basal	7,90	7,87	7,92
Alteração a partir do basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS de 24 horas na semana 12²			
Média Basal	131,72	131,34	131,18
Alteração a partir do basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD de 24 horas na semana 12			
Média Basal	75,16	75,13	74,64
Alteração a partir do basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ média ajustada para o valor basal e estratificação

² Última observação realizada antes do tratamento de resgate para hipertensão (LOCF).

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF)

* valor de p < 0,0001

** valor de p < 0,0008

Numa análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, todos controlados por 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 mg), 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 a semana 52.

Resultado cardiovascular¹⁴

O estudo EMPA-REG OUTCOME[®] é um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que investiga o efeito de JARDIANCE como adjuvante à terapia de cuidados padrão sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e um ou mais fatores de risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, doença arterial periférica, histórico de infarto do miocárdio (IM) ou histórico de AVC. O desfecho primário foi o tempo até a ocorrência do primeiro evento composto de morte CV, IM não fatal ou AVC não

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

fatal (Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE-3)). Os desfechos adicionais pré-especificados que abordam resultados clinicamente relevantes testados de forma exploratória incluíram morte CV, insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV, mortalidade por todas as causas e nefropatia nova ou agravada.

Um total de 7.020 pacientes foi tratado com JARDIANCE (empagliflozina 10 mg: 2.345, empagliflozina 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) e acompanhado por uma mediana de 3,1 anos.

A população era 72,4% caucasiana, 21,6% asiática e 5,1% negra. A idade média foi de 63 anos e 71,5% eram homens. No período basal, aproximadamente 81% dos pacientes foi tratado com inibidores do sistema renina-angiotensina, 65% com betabloqueadores, 43% com diuréticos, 89% com anticoagulantes e 81% com medicação hipolipemiante. Aproximadamente 74% dos pacientes foram tratados com metformina no período basal, 48% com insulina e 43% com sulfonilureia.

Cerca de metade dos pacientes (52,2%) apresentou TFGe de 60-90 mL/min/1,73 m², 17,8% de 45-60 mL/min/1,73 m² e 7,7% de 30-45 mL/min/1,73 m². A PA sistólica média foi de 136 mmHg, PA diastólica de 76 mmHg, LDL de 86 mg/dL, HDL de 44 mg/dL e a razão de albumina urinária para creatinina (UACR) foi de 175 mg/g no período basal.

Reduções no risco de morte CV e mortalidade por todas as causas

JARDIANCE foi superior na redução do desfecho do composto primário de morte cardiovascular, IM não fatal ou AVC não fatal comparado ao placebo. O efeito do tratamento refletiu em uma redução significativa na morte cardiovascular sem alteração significativa no IM não fatal ou AVC não fatal (Tabela 15 e Figura 1).

JARDIANCE também melhorou a sobrevida global (Tabela 15 e Figura 2), que foi guiada por uma redução na morte cardiovascular com JARDIANCE. Não houve diferença estatisticamente significativa entre empagliflozina e placebo na mortalidade não cardiovascular.

Tabela 15 Efeito do tratamento para o desfecho composto primário, seus componentes e mortalidade (Conjunto Tratado*)

	Placebo	Empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
N	2333	4687
Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 95,02%) **		0,86 (0,74; 0,99)
Valor de p para superioridade		0,0382
Morte CV, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49; 0,77)
Valor de p		<0,0001
IM não fatal, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70; 1,09)
Valor de p		0,2189
AVC não fatal, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92; 1,67)
Valor de p		0,1638
Mortalidade por todas as causas, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57; 0,82)
Valor de p		<0,0001
Mortalidade não CV, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60; 1,16)

* ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

** Uma vez que os dados do estudo foram incluídos em uma análise interina, aplicou-se um intervalo de confiança bicaudal de 95%, o que corresponde a um valor de p de menos de 0,0498 para significância.

Figura 1 Tempo para ocorrência de morte CV

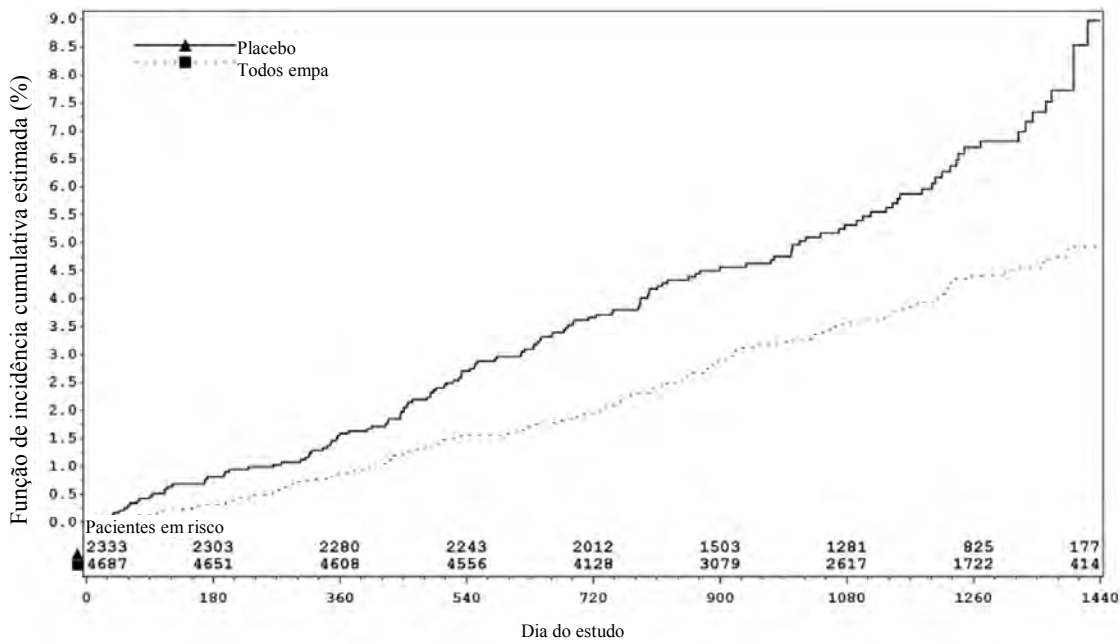
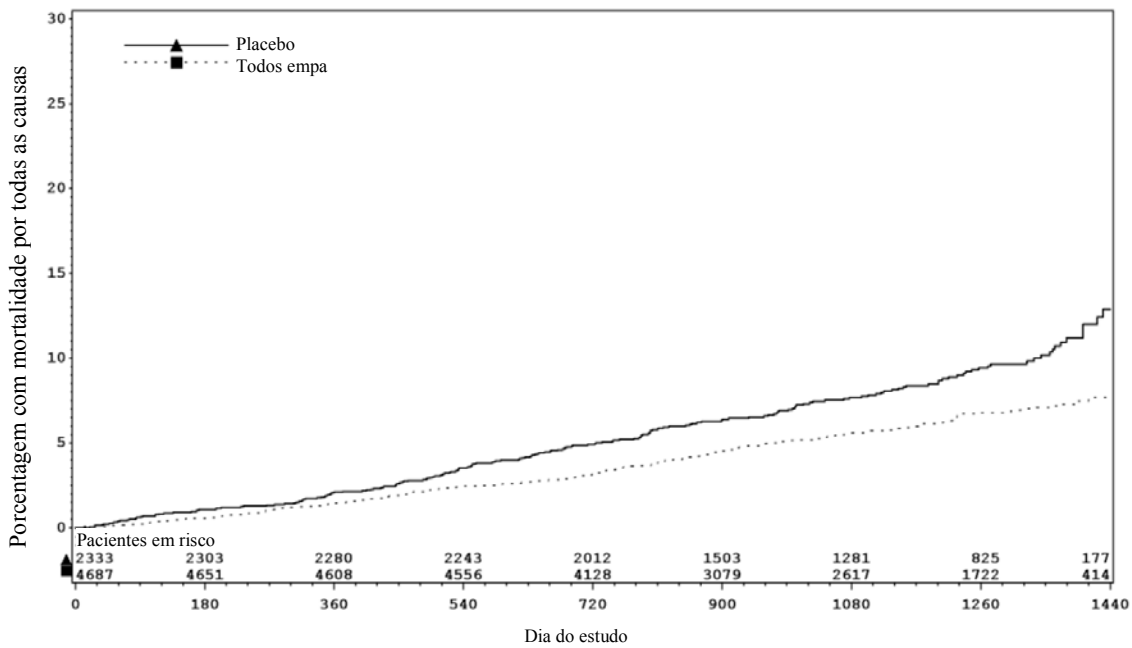


Figura 2 Tempo para ocorrência de mortalidade por todas as causas *



* Estimativa de Kaplan-Meier de tempo para mortalidade por todas as causas, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. Placebo.

Reduções no risco de insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV

JARDIANCE reduziu significativamente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao placebo (Tabela 16 e Figura 3).

Tabela 16 Efeito do tratamento hospitalar para insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (exceto AVC fatal) (Conjunto Tratado*)

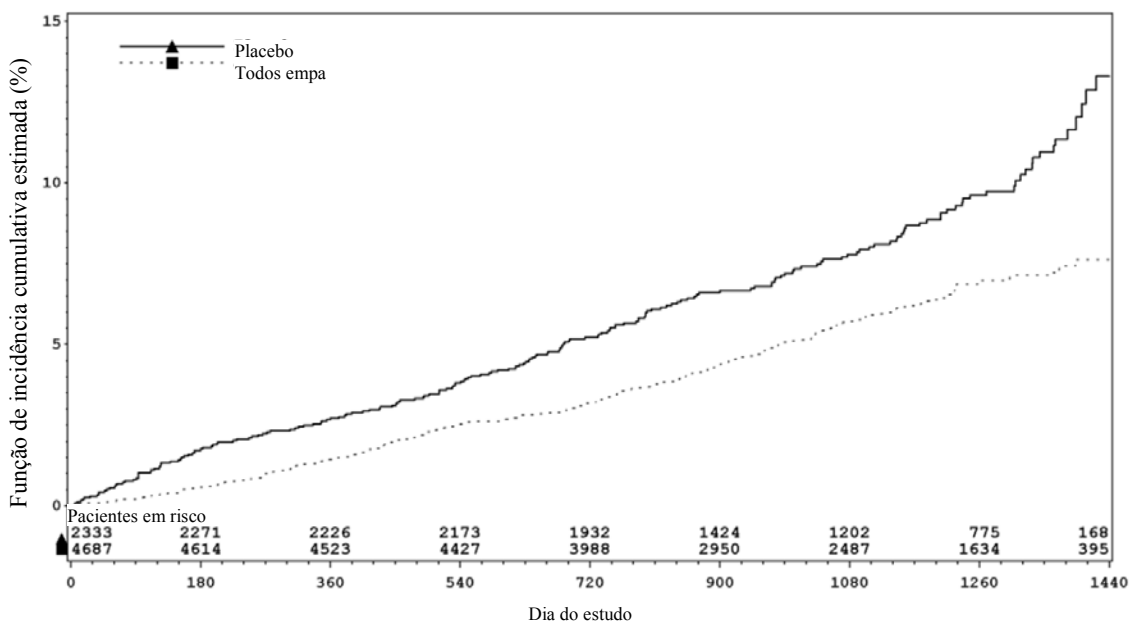
	Placebo	Empagliflozina** (10 e 25 mg, agrupado)
N	2333	4687
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV (exceto AVC fatal), N (%) ***	198 (8,5)	265 (5,7)
Razão de risco (IC 95%)		0,66 (0,55; 0,79)
Valor de p		<0,0001
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização, N (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
Razão de risco (IC 95%)		0,65 (0,50; 0,85)
Valor de p		0,0017
Morte CV (exceto AVC fatal), N (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,61 (0,48; 0,77)
Valor de p		<0,0001

* ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo

** empagliflozina 10 mg e 25 mg mostraram resultados consistentes

*** tempo para o primeiro evento

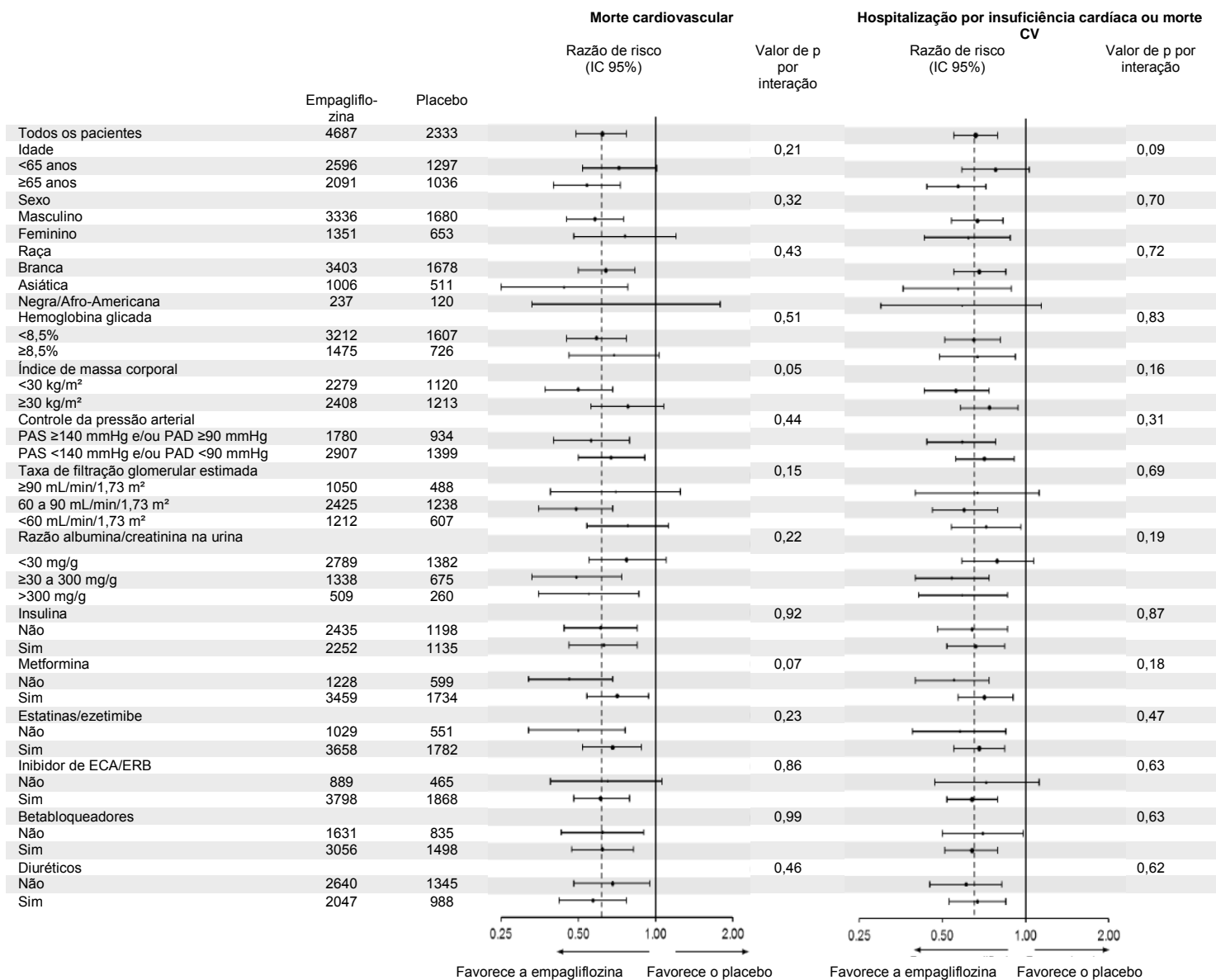
Figura 3 Tempo para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV*



* Função de incidência cumulativa estimada para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. placebo

Os benefícios cardiovasculares observados de JARDIANCE foram consistentes entre os subgrupos apresentados na Figura 4.

Figura 4 Análise de subgrupos para morte CV e hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV* **



* Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte CV exclui AVC fatal

** O valor de p é para testar a homogeneidade da diferença do grupo de tratamento entre os subgrupos (teste para o grupo por interação covariada) sem ajuste para testes múltiplos e pode não refletir o efeito de um fator em particular após ajuste para todos os outros fatores. A homogeneidade ou heterogeneidade aparente entre os grupos não deve ser interpretada de forma excessiva.

Doença renal diabética

Na população do estudo EMPA-REG OUTCOME[®], o risco de nefropatia nova ou a gravada - (definido como o surgimento de macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica e início da terapia de substituição renal (ou seja, hemodiálise)) foi reduzido significativamente no grupo de empagliflozina em comparação ao placebo (Tabela 17 e Figura 5).

Comparado ao placebo, JARDIANCE mostrou uma ocorrência significativamente maior de normo ou microalbuminúria sustentada em pacientes com macroalbuminúria basal (RR 1,82, IC 95% 1,40; 2,37).

Tabela 17 Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada (Conjunto Tratado*)

	Placebo	Empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
N	2061	4124
Nefropatia nova ou agravada, N (%)	388 (18,8)	525 (12,7)
Razão de risco (IC 95%)		0,61 (0,53; 0,70)
Valor de p		<0,0001
N	2323	4645
Duplicação do nível de creatinina sérica**, N (%)	60 (2,6)	70 (1,5)
Razão de risco (IC 95%)		0,56 (0,39; 0,79)
Valor de p		0,0009
N	2033	4091
Novo surgimento de macroalbuminúria***, N (%)	330 (16,2)	459 (11,2)
Razão de risco (IC 95%)		0,62 (0,54; 0,72)
Valor de p		<0,0001
N	2333	4687
Início da terapia de substituição renal contínua, N (%)	14 (0,6)	13 (0,3)
Razão de risco (IC 95%)		0,45 (0,21; 0,97)
Valor de p		0,0409
N	2333	4687
Morte devido a doença renal, N (%)****	0	3 (0,1)

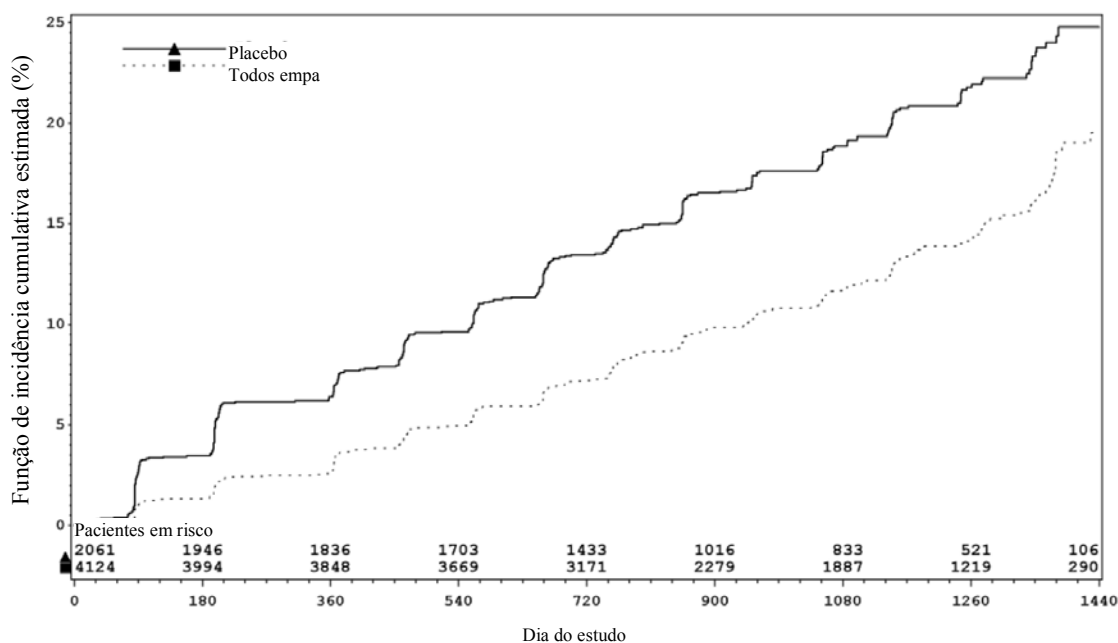
* ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo

** Acompanhado por TFGe $\leq 0,45$ mL/min/1,73 m²

*** Razão de Albumina-Creatinina na Urina >300 mg/g

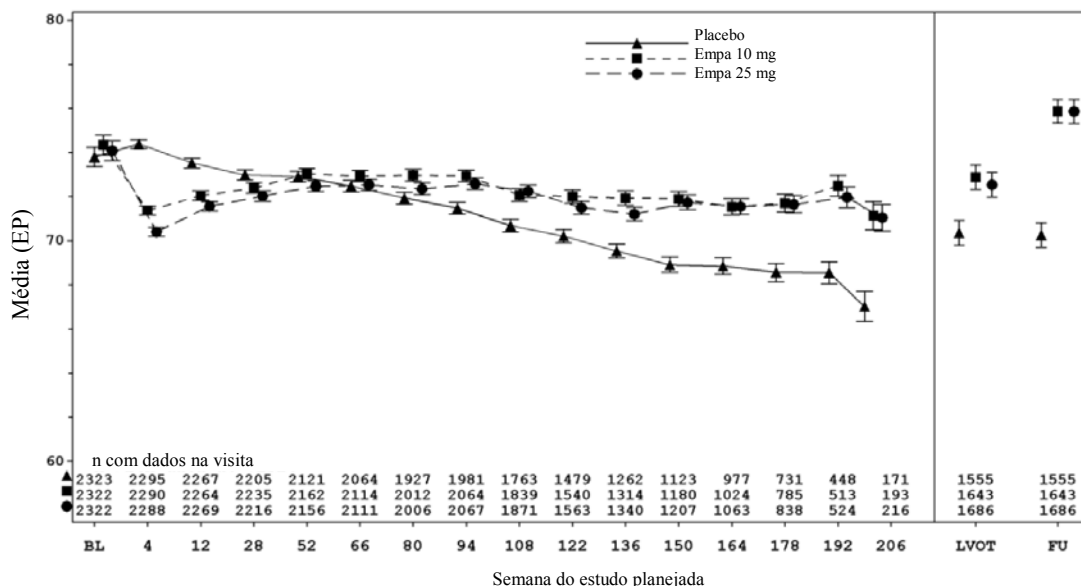
**** Devido à baixa taxa de evento, a RR não foi calculada

Figura 5 Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada



O tratamento com empagliflozina preservou a TFGe, e a TFGe aumentou durante o acompanhamento de 4 semanas após o tratamento. No entanto, o grupo do placebo mostrou um declínio gradual na TFG no decorrer do estudo, sem alteração adicional durante o acompanhamento de 4 semanas (vide Figura 6).

Figura 6 TFGe ao longo do tempo*



* Resultados de MMRM da TFGe (MDRS) (mL/min/1,73 m²) ao longo do tempo, último valor não ajustado no tratamento e valor do acompanhamento – conjunto tratado – lado direito com base em pacientes com último valor disponível no tratamento (LVOT) e acompanhamento (FU).

Estudo de QTc completo

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 mg¹⁰.

Referências Bibliográficas

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.
2. Pinnett 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.
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.
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.
5. Andersen, KR, Frampton, H, Hehnke, U, et al. 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.
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 sulphonylurea therapy and insufficient glycaemic control.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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.
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.
9. Kaste, R, Patil, Y, Liu, D, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of BI 10773 25 mg/linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/linagliptin 5 mg Fixed Dose Combination tablets compared with.
10. Brand T, Breithaupt-Groegler K, Macha S, Simons G. Assessment of the effect of 25 mg and 200 mg of BI 10773 as single dose on the QT interval in healthy female and male subjects. A randomised, placebo controlled, double-blind, five-period crossover Phase-I-study with moxifloxacin as positive control.
11. Vedel C, A, Lepage, Macha, S, Roux, et al. 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.
12. Brown, C. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.
13. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S et al. Combination of empagliflozina and linagliptina as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformina. *Diabetes Care*. 2015 Mar; 38(3):384-93.
14. Zinman BI, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de Ação

A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose 2) com um IC_{50} de 1,3 nM, que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC_{50} de 6.278 nM), responsável pela absorção da glicose no intestino. 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 (DM2) e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2, 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 DM2 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 excreção urinária de glicose foi mantida no final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média aproximada de 78 g/dia, com empagliflozina 25 mg uma vez por dia. O aumento da glicosúria resultou em uma redução imediata da glicemia em pacientes com DM2.

A empagliflozina (10 mg e 25 mg) melhora a glicemia tanto em jejum como pós-prandial.

O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia. Percebeu-se uma melhora dos marcadores da função das células beta, 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 arterial.

Farmacocinética

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina tem sido amplamente caracterizada em voluntários sadios e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no $t_{m\acute{a}x}$ médio de 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

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 de empagliflozina uma vez por dia. 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 DM2.

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

Comprometimento 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.

Comprometimento hepático: 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 $C_{\text{máx}}$ 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.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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.

Cetoacidose diabética

Casos de cetoacidose diabética, uma condição com risco de vida grave e com necessidade de hospitalização urgente, foram relatados em pacientes tratados com empagliflozina, incluindo casos fatais. Em um número de casos relatados, a apresentação desta condição foi atípica com valores de glicemia discretamente aumentada, abaixo de 250 mg/dL.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado no caso de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência.

Os pacientes devem ser avaliados para cetoacidose imediatamente se estes sintomas ocorrerem, independentemente do nível de glicemia. Se houver suspeita de cetoacidose, o tratamento com JARDIANCE deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado e tratamento imediato deve ser instituído.

JARDIANCE deve ser usado com cautela em pacientes que possam apresentar um maior risco de cetoacidose diabética enquanto usam JARDIANCE, incluindo aqueles sob uma dieta com restrição de carboidratos (visto que a combinação pode aumentar ainda mais a produção de corpos cetônicos), pacientes com doenças agudas, doenças pancreáticas sugerindo deficiência de insulina (por exemplo, diabetes tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia de pâncreas), redução da dose de insulina (incluindo a falha da bomba de insulina), abuso de álcool, desidratação grave e pacientes com história de cetoacidose. Deve-se ter cautela ao reduzir a dose de insulina (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Em pacientes tratados com JARDIANCE deve-se considerar monitoramento da cetoacidose e a interrupção temporária de JARDIANCE em situações clínicas conhecidas por predispor à cetoacidose (por exemplo, jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia).

Pacientes com comprometimento renal

JARDIANCE não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular <30 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 JARDIANCE e periodicamente durante o tratamento, 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 em pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou pacientes 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 JARDIANCE deve ser considerada até que a perda de líquido seja corrigida.

Infecções do trato urinário

Nos estudos agrupados, duplo-cego, controlados por placebo de 18 a 24 semanas de duração, a frequência global de infecção do trato urinário reportado como evento adverso foi maior do que com o placebo em pacientes tratados com

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

empagliflozina 10 mg e semelhante ao placebo em pacientes tratados com empagliflozina 25 mg. Infecções complicadas do trato urinário (incluindo infecções graves do trato urinário, 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 de JARDIANCE em pacientes com infecções complicadas do trato urinário.

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 JARDIANCE nesta população não é recomendada.

Os comprimidos de JARDIANCE 10 mg contém 162,5 mg de lactose e os de JARDIANCE 25 mg contém 113 mg de lactose. 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 em animais 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

Interações farmacodinâmicas

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

Insulina e secretagogos de insulina tais como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Portanto, uma dose mais baixa de insulina ou um secretagogo de insulina pode ser necessário para reduzir o risco de hipoglicemia, quando usados em combinação com empagliflozina.

Interações farmacocinéticas

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, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. Em doses terapêuticas, o potencial para a empagliflozina inibir ou inativar reversivelmente as principais isoformas do CYP450 e UGT é remota. Interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas do CYP450 e UGT 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 medicamentosas com os substratos destes transportadores de captação.

Avaliação *in vivo* de interações farmacológicas: não se observou interações farmacocinéticas 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.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem a coadministração de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril e sinvastatina em voluntários saudáveis e com ou sem coadministração de torasemida e hidroclorotiazida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Observou-se aumentos na exposição total (AUC) da empagliflozina após coadministração com genfibrozila (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 36 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 10 mg é amarelo claro, redondo, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e S10 na outra.

O comprimido de JARDIANCE 25 mg é amarelo claro, oval, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim 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 ≥ 30 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 ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Um total de 15.548 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados em estudos clínicos para avaliar a segurança de empagliflozina, dos quais 9.985 pacientes foram tratados com empagliflozina, sozinha ou em combinação com metformina, sulfonilureia, agonista de PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), inibidores de DPP4 ou insulina.

Este conjunto inclui o estudo EMPA-REG OUTCOME[®] envolvendo 7.020 pacientes com alto risco cardiovascular (idade média de 63,1 anos; 9,3% dos pacientes com pelo menos 75 anos de idade; 28,5% mulheres) tratados com Jardiance 10 mg ao dia (n = 2.345), Jardiance 25 mg ao dia (n = 2.342), ou placebo (n = 2.333) por até 4,5 anos. O perfil de segurança global da empagliflozina neste estudo foi comparável ao perfil de segurança previamente conhecido. Nos estudos descritos acima, a frequência de eventos adversos que conduziu à descontinuação foi semelhante em grupos tratados com placebo (5,6 %), JARDIANCE 10 mg (5,0 %) e JARDIANCE 25 mg (5,3 %).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Os estudos controlados por placebo duplo-cego de 18 a 24 semanas de exposição incluíram 3.534 pacientes, dos quais 1.183 foram tratados com placebo, 1.185 foram tratados com JARDIANCE 10 mg e 1.166 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 e reações adversas derivadas de experiência pós-comercialização estão classificadas por frequência:

Muito comum ($\geq 1/10$): hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina).

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

Incomum ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$): hipovolemia, disúria e cetoacidose (relatada em experiência pós-comercialização).

Descrição de eventos adversos selecionados

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

Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia dependeu da terapia de base que foi utilizada nos respectivos estudos e foi semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com metformina mais sulfonilureia, e em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Hipoglicemia grave (eventos que necessitam de assistência)

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, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais 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, em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Tabela 18 Frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia confirmados por estudo e indicação (1245.19; 1245.20; 1245.23(*met*); 1245.23(*met*+*SU*); 1245.33, 1245.49; 1275.9(*lina*+*met*) e 1245.25 Conjunto Tratado¹).

Grupo de Tratamento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
n	229	224	223
Geral confirmado (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina (1245.23 (<i>met</i>)) (24 semanas)			
n	206	217	214
Geral confirmado (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina + sulfonilureia (1245.23 (<i>met</i> + <i>SU</i>)) (24 semanas)			
n	225	224	217
Geral confirmado (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%

Em combinação com pioglitazona com ou sem metformina (1245.19) (24 semanas)			
n	165	165	168
Geral confirmado (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com insulina basal (1245.33) (18 semanas² / 78 semanas)			
n	170	169	155
Geral confirmado (%)	20,6%/ 35,3%	19,5%/ 36,1%	28,4%/ 36,1%
Grave (%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1,3%/ 1,3%
Em combinação com insulina em múltiplas doses com ou sem metformina (1245.49) (18 semanas² / 52 semanas)			
n	188	186	189
Geral confirmado (%)	37,2%/ 58,0%	39,8%/ 51,1%	41,3%/ 57,7%
Grave (%)	1,6%/ 1,6%	1,6%/ 1,6%	0,5%/ 0,5%
Em combinação com metformina e linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
n	n=110	n=112	n=110
Geral confirmado (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0%
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
n	2333	2345	2342
Geral confirmado (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glicemia \leq 70 mL/dL ou assistência necessária.

Grave: assistência necessária.

¹ou seja pacientes que receberam pelo menos uma dose do fármaco no estudo

²A dose de insulina como medicação de base deveria ser estável durante as primeiras 18 semanas

³Esta foi uma combinação em dose fixa de empagliflozina com linagliptina 5 mg com um tratamento de base com metformina.

Dados Fonte: 1.245,19 [U12-1516, Tabela 15.3.2.3: 3], 1.245,20 [U12-1517, Tabela 15.3.2.3: 2], 1.245,23 [U12-1518, Tabelas 15.1.3.2.3: 3 e 15.2.3.2.3: 3], 1.245,33 [U12-3817, Tabelas 15.3.2.3: 3 e 15.4.5: 3], 1.245,49 [U13-2122, Tabelas 15.3.2.4: 3 e 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-01 Tabela 15.4.2: 12]

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 (7,0% e 7,2%) e superior nos pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (8,8 %). 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 o utras infecções genitais foram relatadas mais frequentemente para JARDIANCE 10 mg (4,0%) e JARDIANCE 25 mg (3,9%) em comparação com placebo (1,0%) e foram mais frequentes para empagliflozina comparado ao placebo em pacientes do sexo feminino. 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 eventos de intensidade grave.

Aumento da micção

Como esperado, devido ao seu mecanismo de ação, observou-se em frequências mais elevadas aumento da micção (tal como avaliado pela pesquisa de termo preferencial incluindo polaciúria, poliúria, noctúria) em pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (3,45%) e JARDIANCE 25 mg (3,3%) em comparação ao placebo (1,4%). 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 = 0,6 %, JARDIANCE 25 mg = 0,4% 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 com 75 anos ou mais de idade (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), 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 (4,43%).

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 saudáveis, 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.: Dímítira Apostolopoulou - CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica 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



20160107
C16-00