

# JARDIANCE®

(empagliflozina)

**Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.**

**Comprimidos Revestidos 10 mg e 25 mg**

**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, croscarmellose 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 13.154 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram avaliados em 10 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo ou medicação ativa, dos quais 3.476 pacientes receberam empagliflozina 10 mg e 4.456 receberam empagliflozina 25 mg. Em 4 estudos os pacientes receberam tratamento por 24 semanas; nas extensões desses e de outros estudos, os pacientes foram expostos a JARDIANCE por até 102 semanas.

O tratamento com empagliflozina como monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, sulfonilureias, inibidores da DPP-4 (dipeptidilpeptidase-4) e insulina levaram a melhorias clinicamente relevantes na HbA1c (hemoglobina glicada), glicemia de jejum, peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica. A administração de empagliflozina 25 mg resultou numa maior proporção de pacientes que atingiram a meta de HbA1c inferior a 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 HbA1c em todos os subgrupos de sexo, raça, região geográfica, tempo desde o diagnóstico do diabetes *mellitus* tipo 2, índice de massa corporal, resistência à insulina com base no HOMA-IR (*homeostatic model assessment- insulin resistance*) e função das células  $\beta$  com base no HOMA- $\beta$  (*homeostatic model assessment*). A HbA1c basal mais elevada foi associada com uma maior redução na HbA1c. Uma redução clinicamente significativa na HbA1c foi observada em pacientes com taxa de filtração glomerular > 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Observou-se uma eficácia reduzida de JARDIANCE em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

**Monoterapia com empagliflozina<sup>1, 2, 11</sup>**

A eficácia e segurança da empagliflozina como monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e medicação ativa com duração de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com JARDIANCE resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c, peso corporal e pressão arterial sistólica (PAS) em comparação com placebo (Tabela 1) e uma diminuição clinicamente significativa da glicemia em jejum. Observou-se uma diminuição numérica da pressão arterial diastólica (PAD), mas não se atingiu 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 HbA1c  $\geq 8,5\%$  a  $\leq 10\%$ , o tratamento levou a redução na HbA1c 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 HbA1c (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  $\beta$  (HOMA  $\beta$ ).

Tabela 1 Resultado de um estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF)<sup>1</sup> 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
<b>HbA1c (%)</b>				
Média Basal	7,91	7,87	7,86	7,85
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença em relação ao placebo <sup>2</sup> (IC 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c &lt;7%<sup>4</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	226	223	223	223
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)<sup>4</sup></b>				
Média Basal	154,7	152,8	152,6	147,1
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	11,8	-19,4	-24,5	-6,9
Diferença em relação ao placebo <sup>2</sup> (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
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Média Basal	78,23	78,35	77,80	79,31
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (0,04, 1,00) <sup>4</sup>
N	228	224	224	223
<b>Pacientes (%) que atingiram perda de peso &gt;5%<sup>5</sup></b>	4,4	22,8	29,0	6,3
N	228	224	224	223
<b>PAS (mmHg)<sup>3</sup></b>				
Média Basal	130,4	133,0	129,9	132,5
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

<sup>2</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>4</sup> IC 95%.

<sup>5</sup> 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<sup>2, 3, 11</sup>

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 HbA1c e no peso corporal e em reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum e na pressão arterial, em comparação com placebo (Tabela 2). Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA1c (alteração a partir do basal) foram de -0,62% para a empagliflozina 10 mg, -0,74% para a empagliflozina 25 mg, e -0,01% para o placebo. No peso corporal as alterações a partir do basal foram de -2,39 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,65 kg para a empagliflozina

25 mg e -0,46 kg para o placebo. Na pressão arterial sistólica (PAS), as alterações a partir do basal foram de -5,2 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -4,5 mmHg para a empagliflozina 25 mg e 0,8 mmHg para o placebo, e na pressão arterial diastólica (PAD), as alterações em relação ao basal foram de -2,5 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,5 mmHg para o placebo. Estas alterações mantiveram-se até a semana 76.

Tabela 2 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)<sup>3</sup> 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
<b>HbA1c (%)</b>			
Média Basal	7,90	7,94	7,86
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c &lt; 7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	216	213
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)<sup>2</sup></b>			
Média Basal	156,0	154,6	149,4
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	6,4	-20,0	-22,3
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-26,4 (-31,3, -21,6)	-28,7 (-33,6, -23,8)
N	207	217	213
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Média Basal	79,73	81,59	82,21
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>Pacientes (%) que atingiram perda de peso &gt; 5%<sup>2</sup></b>	4,8	21,2	23,0
N	207	217	213
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Média Basal	128,6	129,6	130,0
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>3</sup> Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

\*valor de p < 0,0001

### Empagliflozina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia<sup>2, 3, 11</sup>

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 HbA1c e no peso corporal, e reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum e na pressão arterial, em comparação com o placebo (Tabela 3).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA1c (alteração a partir do basal) foram de -0,74% para a empagliflozina 10 mg, -0,72% para a empagliflozina 25 mg e -0,03% para o placebo. No peso corporal, as alterações a partir do basal foram 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 as alterações a partir do basal foram 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 as 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. Estas alterações mantiveram-se até a semana 76.

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

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

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>3</sup> 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)<sup>2,4, 11</sup>**

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  $\geq 30$  mg), com ou sem metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal, e reduções clinicamente significativas na pressão arterial em comparação com o placebo (Tabela 4). Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA1c (alteração a partir do basal) foram de -0,61% 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% 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 4 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)<sup>3</sup> controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina (análise completa dos dados)

<b>Terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina</b>	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozina 10 mg</b>	<b>Empagliflozina 25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Média Basal	8,16	8,07	8,06
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	7,7	23,8	30,0
N	165	163	168
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>			
Média Basal	151,93	152,0	151,86
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	6,47	-17,0	-21,99
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-28,5* (-31,8, -15,1)	-28,46* (-36,7, -20,24)
N	165	165	168
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Média Basal	78,1	77,97	78,93
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
<b>Pacientes (%) que atingiram perda de peso &gt; 5%<sup>3</sup></b>	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Média Basal	125,7	126,5	125,9
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>3</sup> Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

\*valor de p < 0,0001

#### **Empagliflozina e linagliptina em pacientes virgens de tratamento<sup>9</sup>**

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina 25 mg / linagliptina 5 mg em pacientes virgens de tratamento, observou-se uma melhora estatisticamente significativa na HbA1c 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 quanto a diastólica 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 HbA1c basal (Tabela5) 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).

Tabela 5 Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)<sup>1</sup> de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação de dose fixa em pacientes virgem de tratamento.

empa	25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
<b>Desfecho primário:</b>					
<b>HbA<sub>1c</sub> [%] – 24 semanas</b>					
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 <sup>2</sup>	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (EP)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	--	--	--
Valor de p	0,1785	<0,0001	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg					
Média ajustada (EP)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	--	--	--
valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
<b>HbA<sub>1c</sub> [%] – 52 semanas<sup>4</sup></b>					
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	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparação vs. empagliflozina	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					
Média ajustada (EP)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	--	--	--
IC 95%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	--	--	--
empa 25 / lina 5		empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
<b>Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas</b>					
Número de pacientes analisados	134	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 <sup>2</sup>	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparação vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (EP)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	--	--	--
IC 95,0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	--	--	--
Valor de p	0,1605	0,1246	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg					
Média ajustada (EP)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	--	--	--
IC 95%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	--	--	--
valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
<b>Desfecho secundário: peso corporal [Kg] – 24 semanas</b>					
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 <sup>3</sup>	-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

Média ajustada (EP)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	--	--	--
IC 95%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	--	--	--
Valor de p	0,0178	0,0001	--	--	--

**Desfecho secundário: pacientes com HbA<sub>1c</sub> <7% – 24 semanas**

Número de pacientes N (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Com HbA <sub>1c</sub> <7% na semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)

Comparação<sup>5</sup> vs. empagliflozina vs. empa 25 mg vs. empa 10 mg

Odds ratio	1,893	2,961	--	--	--
IC 95%	1,095, 3,274	1,697, 5,169	--	--	--
Valor de p	0,0224	0,0001	--	--	--

Comparação<sup>5</sup> vs. linagliptina 5 mg

Odds ratio	3,065	4,303	--	--	--
IC 95%	1,768, 5,314	2,462, 7,522	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--

<sup>1</sup>Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

<sup>2</sup>Média ajustada para o valor basal e estratificação.

<sup>3</sup>Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA<sub>1c</sub> 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 / linha 5 vs. empa 25: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10 / linha 5 vs. empa 10: -0,07 kg (-0,91, 0,77)).

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

<sup>5</sup>Regressão logística inclui HbA<sub>1c</sub> basal, taxa de filtração glomerular estimada basal, região geográfica, e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal de 7 ou mais.

EP: erro padrão

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 metformina<sup>9</sup>

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<sub>1c</sub> e na glicemia de 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<sub>1c</sub> basal ≥7% e que foi tratada com empagliflozina / linagliptina (ADF) atingiu a meta de HbA<sub>1c</sub> <7%, em comparação com os componentes individuais (Tabela 6). Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina / linagliptina, as pressões arteriais sistólica e diastólica 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<sub>1c</sub> (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. 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 6 Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)<sup>1</sup> de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação de dose fixa como terapia combinada à metformina em pacientes não controlados com metformina isoladamente.

empa	25 / linha 5	empa 10 / linha 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
<b>Desfecho primário: HbA<sub>1c</sub> [%] – 24semanas</b>					
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 <sup>2</sup>	–1,19 (0,06)	–1,08 (0,06)	–0,62 (0,06)	–0,66 (0,06)	–0,70 (0,06)
Comparação vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (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					
Média ajustada (EP)	–0,50 (0,09)	–0,39 (0,09)	--	--	--
IC 95,0%	–0,67, –0,32	–0,56, –0,21	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
<b>HbA<sub>1c</sub> [%] - 52 semanas<sup>4</sup></b>					
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 semanas	–1,21 (0,07)	–1,05 (0,07)	–0,64 (0,07)	–0,69 (0,07)	–0,48 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (EP)	–0,57 (0,10)	–0,36 (0,10)	--	--	--
IC 95%	–0,77, –0,37	–0,56, –0,17	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg					
Média ajustada (EP)	–0,73 (0,10)	–0,57 (0,10)	--	--	--
IC 95%	–0,93, –0,53	–0,77, –0,37	--	--	--
<b>Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas</b>					
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 2 <sup>2</sup>	–35,25 (2,53)	–32,18 (2,52)	–18,83 (2,47)	–20,84 (2,50)	–13,05 (2,59)
Comparação vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (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					
Média ajustada (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	--	--	--
<b>Desfecho secundário: peso corporal [kg] – 24 semanas</b>					

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 <sup>3</sup>	-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					
Média ajustada (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 HbA1c <7% - 24 semanas**

Número de pacientes, N (%)	123 (100)	128 (100)	132 (100)	125 (100)	119 (100)
HbA1c <7% na semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparação <sup>5</sup> vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Odds ratio	4,191	4,500	--	--	--
	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
IC 95%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparação <sup>5</sup> vs. lina 5 mg					
Odds ratio	3,495	2,795	--	--	--
IC 95%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	--	--	--
Valor de p	<0,0001	0,0005	--	--	--

<sup>1</sup> Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

<sup>2</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

<sup>3</sup> Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA1c 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))

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

<sup>5</sup> Regressão logística inclui HbA1c basal, taxa de filtração glomerular estimada basal avaliada pela fórmula (MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA1c basal de 7% ou mais.

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA1c basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA1c 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 HbA1c 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).

**Dados de 2 anos de tratamento com empagliflozina associada à metformina, em comparação com a glimepirida<sup>5</sup>**

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 resultou em redução superior na HbA1c, e uma redução clinicamente significativa na glicemia de jejum (GJ), em comparação com a glimepirida (Tabela 7). Empagliflozina 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 resultou em menores proporções de pacientes com episódios de hipoglicemia, com significância estatística, em comparação com a glimepirida (2,5% para empagliflozina, 24,2% para a glimepirida, p <0,0001).

Tabela 7 Resultados de 104 semanas (LOCF)<sup>4</sup> em um estudo controlado por medicação ativa comparando empagliflozina à glimepirida como terapia associada à metformina. (análise completa dos dados)

<b>Empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com glimepirida</b>	<b>Empagliflozina 25 mg</b>	<b>Glimepirida (até 4 mg)</b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Média Basal	7,92	7,92
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Diferença em relação à glimepirida <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c &lt; 7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N		
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)<sup>2</sup></b>		
Média Basal	150,0	149,82
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-15,36	-2,98
Diferença em relação à glimepirida <sup>1</sup> (IC 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	
N	765	780
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Média Basal	82,52	83,03
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Diferença em relação à glimepirida <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>Pacientes (%) que atingiram perda de peso &gt;5%<sup>2</sup></b>	27,5	3,8
N	765	780
<b>PAS (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Média Basal	133,4	133,5
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Diferença em relação glimepirida <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

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

<sup>4</sup> 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 associada à insulina, com ou sem 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 HbA1c em comparação com placebo (Tabela 8). Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal ≥7,0% (19,5% empagliflozina 10 mg, 31,0% empagliflozina 25 mg) atingiu a meta de HbA1c <7% em comparação com placebo (15,1%).

Na semana 52, o tratamento com empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA1c 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).

Tabela 8 Resultados em 18 e 52 semanas (LOCF)<sup>5</sup> de um estudo controlado por placebo de empagliflozina como terapia diária associada a múltiplas doses de insulina com metformina<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

<sup>2</sup> Semana 18: FAS; Semana 52: PPS-completados-52

<sup>3</sup> 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).

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

<sup>5</sup> Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

<sup>6</sup> Semana 52: FAS

\* valor de p <0,0001

\*\*valor de p <0,0015

### **Empagliflozina como terapia associada à insulina basal<sup>6</sup>**

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina 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 proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA1c em relação ao placebo. Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal ≥ 7,0% alcançou HbA1c alvo < 7% em comparação com

o placebo. Após 78 semanas, a empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA1c e na necessidade de insulina adicional em comparação com o placebo (Tabela 9).

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 9** 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)

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

<sup>1</sup> 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 HbA1c 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 semanas<sup>7</sup>**

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

O tratamento com JARDIANCE levou a uma redução estatisticamente significativa da HbA1c e melhora clinicamente significativa na glicemia de jejum, peso corporal e pressão arterial em comparação com o placebo na semana 24 (Tabela 10). A melhora na HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal, e pressão arterial manteve-se até 52 semanas.

Tabela 10 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
	<b>taxa de filtração glomerular <math>\geq 60</math> a <math>&lt; 90</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>			<b>taxa de filtração glomerular <math>\geq 45</math> a <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	
N	95	98	97	89	91
<b>HbA1c (%)</b>					
Média Basal	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,46 (-0,66, -0,27)
N	89	94	91	84	86
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup> que atingiram HbA1c <math>&lt; 7\%</math></b>	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	90
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)<sup>2</sup></b>					
Média Basal	144,8	146,0	148,4	154,1	144,6
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	5,7	-13,9	-18,1	6,7	-14,7
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-19,6 (-29,2, -9,9)	-23,8 (-33,5, -14,0)		-21,4 (-31,9, -10,8)
N	95	98	97	89	91
<b>Peso corporal (kg)<sup>2</sup></b>					
Média Basal	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,74 (-1,50, -0,03)
N	95	98	97	89	91
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Média Basal	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-6,07 (-9,79, -2,34)

<sup>1</sup> média ajustada para o valor basal e estratificação

<sup>2</sup> 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 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 HbA1c basal elevada (>10%)

Em uma análise pré-especificada de três estudos de fase 3, o tratamento aberto utilizando empagliflozina 25 mg em pacientes com hiperglicemia grave (N=184, HbA1c basal média 11,15%) resultou em uma redução clinicamente significativa na HbA1c em relação ao valor basal (-3,27%) na semana 24.

**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 arterial<sup>8</sup>**

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas de duração em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial elevada em tratamento com diferentes antidiabéticos de base e até 2 terapias anti-hipertensivas (Tabela 11). O tratamento com empagliflozina uma vez por dia resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA1c, pressão arterial sistólica e diastólica média de 24 horas, conforme determinado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial. O tratamento com empagliflozina proporcionou reduções na PAS quando sentado (alteração a partir do basal de -0,67 mmHg para o placebo, -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg e -5,47 mmHg para empagliflozina 25 mg) e PAD quando sentado (alteração a partir do basal de -1,13 mmHg para o placebo, -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg e -3,02 mmHg para empagliflozina 25 mg).

Tabela 11 Resultados na semana 12 (LOCF)<sup>3</sup> 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
<b>HbA1c (%) na semana 12</b>			
Média Basal	7,90	7,87	7,92
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>PAS de 24 horas na semana 12<sup>2</sup></b>			
Média Basal	131,72	131,34	131,18
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>PAD de 24 horas na semana 12</b>			
Média Basal	75,16	75,13	74,64
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>1</sup> média ajustada para o valor basal e estratificação

<sup>2</sup>Última observação realizada antes do tratamento de resgate para hipertensão (LOCF).

<sup>3</sup>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.

**Segurança cardiovascular**

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

Em um estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo, com comparador ativo, de 30 indivíduos saudáveis não se observou aumento de QTc tanto com empagliflozina de 25 mg como de 200 mg<sup>10</sup>.

1. Eilbracht J, Radovan D, Delafont B, Macha S. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise. (U12-1517-01)
2. Pinnetti S, Koeppen M, Cescutti J. A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23. (U12-1521-01)
3. Seewaldt-Becker E, Glaser S, Weimer M, Macha S. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea. (U12-1518-01)
4. Swallow R, Xu D, Jones R, Macha S. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin. (U12-1516-02)
5. 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. (U13-2868-01)
6. Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control. (U12-3817-01)
7. Manassie J, Glaser S, Jones R, Macha S. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment and insufficient glycaemic control. (U12-1522-01)
8. Narko K, Staudt M, Green A. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. (U12-1526-01).
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.. (U13-2755-01)
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. (U11-1908-01)
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. (c02155992-02)

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT2 (cotransportador de sódio e glicose 2) com um IC<sub>50</sub> de 1,3 nM, que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC<sub>50</sub> 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 e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, reduzindo a reabsorção renal de glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicosúrico é dependente da



concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Através da inibição do SGLT-2 em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e hiperglicemia, a glicose em excesso é excretada na urina.

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

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

O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da secreção de insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia. Percebeu-se uma melhora dos marcadores da função das células beta, incluindo HOMA  $\beta$  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 saudáveis e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no  $t_{\text{máx}}$  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 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 diabetes *mellitus* tipo 2.

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

#### Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio foi estimado ser 73,8 L, com base em uma análise farmacocinética da população. Após a administração de uma solução oral de empagliflozina- $^{14}\text{C}$  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-glucuronídeo). 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--glucuronosiltransferases 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- $^{14}\text{C}$  a indivíduos saudáveis, cerca de 95,6% da radioatividade relacionada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41,2%) ou na urina (54,4%). A maioria da radioatividade relacionada ao fármaco recuperada nas fezes era o fármaco inalterado e cerca de metade da radioatividade excretada na urina era o fármaco inalterado.

#### Populações Especiais

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 60 - < 90 mL/min/1,73  $\text{m}^2$ ), moderada (taxa de filtração glomerular: 30 - < 60 mL/min/1,73  $\text{m}^2$ ), grave (taxa de filtração glomerular: < 30 mL/min/1,73  $\text{m}^2$ ) e pacientes com insuficiência renal/doença renal terminal, a AUC da empagliflozina aumentou em

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

**Insuficiência hepática:** em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a  $C_{\text{máx}}$  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.

**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/m<sup>2</sup> em comparação aos pacientes não-asiáticos com um IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

##### **Pacientes com insuficiência renal**

JARDIANCE não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular persistentemente <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

##### **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, ou seja, pelo menos anualmente.

##### **Pacientes com risco de hipovolemia**

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

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

**Infecções do trato urinário**

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

**Pacientes idosos**

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

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

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

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

**Fertilidade, gravidez e lactação**

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

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

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

**JARDIANCE está classificado na categoria B de risco na gravidez.**

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****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 medicamento-medimento 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.

A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem a coadministração de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril, sinvastatina, torasemida e hidroclorotiazida em voluntários sadios. Observou-se aumentos na exposição total (AUC) da empagliflozina após coadministração com 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 sadios.

## **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  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 13.402 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados em estudos clínicos para avaliar a segurança de empagliflozina, dos quais 8.553 pacientes foram tratados com empagliflozina, sozinha ou em combinação com metformina, sulfonilureia, agonista de PPAR $\gamma$  (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), inibidores de DPP4 ou insulina. Em ensaios clínicos, 3.022 pacientes receberam tratamento com JARDIANCE (empagliflozina) 10 mg e 3.909 pacientes receberam tratamento com JARDIANCE (empagliflozina) 25 mg durante pelo menos 24 semanas e 1.071 ou 1.730 pacientes por pelo menos 76 semanas.

Nestes estudos, a frequência de eventos adversos que conduziu à descontinuação foi semelhante em grupos tratados com placebo (5,6 %), JARDIANCE 10 mg (5,0 %) e JARDIANCE 25 mg (5,3 %).

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 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 e infecções do trato urinário.

Incomum ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ): hipoglicemia grave, hipovolemia e disúria.

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

### Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia dependeu da terapia de base que foi utilizada nos respectivos estudos e foi semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com a metformina, e em combinação com a pioglitazona com ou sem metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia 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, e em combinação com a pioglitazona com ou sem metformina.

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com metformina mais sulfonilureias, em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Tabela 12 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; e 1245.49).

<b>Monoterapia (1245.20) (24 semanas)</b>	<b>Placebo (n=229)</b>	<b>JARDIANCE 10 mg (n=224)</b>	<b>JARDIANCE 25 mg (n=223)</b>
Geral confirmado* (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
<b>Em Combinação com Metformina (1245.23 (<i>met</i>)) (24 semanas)</b>	<b>Placebo + Metformina (n=206)</b>	<b>JARDIANCE 10 mg + Metformina (n=217)</b>	<b>JARDIANCE 25 mg + Metformina (n=214)</b>
Geral confirmado* (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
<b>Em combinação com Metformina + Sulfonilureia (1245.23 (<i>met</i> + <i>SU</i>)) (24 semanas)</b>	<b>Placebo (n=225)</b>	<b>JARDIANCE 10 mg + Metformina + Sulfonilureia (n=224)</b>	<b>JARDIANCE 25 mg + Metformina + Sulfonilureia (n=217)</b>
Geral confirmado* (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
<b>Em combinação com Pioglitazona com ou sem Metformina (1245,19) (24 semanas)</b>	<b>Placebo (n=165)</b>	<b>JARDIANCE 10 mg + Pioglitazona com ou sem Metformina, (n=165).</b>	<b>JARDIANCE 25 mg + Pioglitazona com ou sem Metformina, (n=168).</b>
Geral confirmado* (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%

<b>Em combinação com Insulina Basal (1245.33) (18 semanas<sup>1</sup> / 78 semanas)</b>	<b>Placebo (n=170)</b>	<b>JARDIANCE 10 mg (n=169)</b>	<b>JARDIANCE 25 mg (n=155)</b>
Geral confirmado* (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Grave (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
<b>Em combinação com Insulina em múltiplas doses com ou sem Metformina (1245.49) (18 semanas<sup>1</sup> / 52 semanas)</b>	<b>Placebo (n=188)</b>	<b>JARDIANCE 10 mg (n=186)</b>	<b>JARDIANCE 25 mg (n=189)</b>
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%

Confirmado\*: glicemia  $\leq 70$  ml / dL ou assistência necessária.

Grave: assistência necessária.

<sup>1</sup> A dose de insulina como medicação de base deveria ser estável durante as primeiras 18 semanas

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]

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

### **Aumento da micção**

Como esperado, devido ao seu mecanismo de ação, observou-se frequências mais elevadas de micção aumentada (tal como avaliado pela pesquisa de termo preferencial incluindo 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  $\geq 75$  anos 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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

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

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

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

MS – 1.0367.0172

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

**Importado por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800 701 6633

**Fabricado por:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

**Venda sob prescrição médica**

20150109

C15-02



**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/01/2015	0011793155	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01//2015	0011793155	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com atualização do item abaixo: - POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 30
10/02/2015	0128483155	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/02/2015	0128483155	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/02/2015	Atualização dos itens abaixo: - RESULTADOS DE EFICÁCIA. - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. - REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 30
20/05/2015	-----	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	20/05/2015	-----	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	20/05/2015	Atualização dos itens abaixo: - COMPOSIÇÃO - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 10 e 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 10 e 30