

## Comunicação aos Profissionais de Saúde: risco de cetoacidose diabética durante o tratamento com inibidores do SGLT2

10 de Julho de 2015

Prezado Profissional de Saúde,

O propósito desta carta é informá-lo sobre uma nova informação de segurança para medicamentos de prescrição contendo canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina, que são inibidores do co-transportador 2 de sódio e glicose (SGLT2) aprovados como agentes anti-hiperglicemiantes orais para o tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

### Sumário

- Casos de cetoacidose diabética graves e eventualmente com risco à vida foram relatados em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com inibidores do SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina).
- Em alguns desses casos, a condição do paciente mostrou-se atípica, com observação de elevação apenas moderada da glicemia. Tal apresentação atípica de cetoacidose diabética em pacientes com diabetes pode retardar o diagnóstico e o tratamento.
- Pacientes em uso de inibidores do SGLT2 devem ter os níveis de cetonas avaliados quando apresentarem sintomas de acidose para evitar atraso no diagnóstico e tratamento.
- Casos de cetoacidose diabética também foram relatados em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 que receberam inibidores do SGLT2. Os médicos devem lembrar que diabetes *mellitus* tipo 1 **não** é uma indicação aprovada para esta classe de medicamentos.

### Descrição da questão

A cetoacidose diabética ocorre mais comumente em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, mas pode ocorrer menos comumente em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, e usualmente é acompanhada por altos níveis de glicemia (>14 mmol/L ou > 250 mg/dL).

Casos graves de cetoacidose diabética e eventualmente com risco à vida foram relatados em pacientes tratados com inibidores do SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina), a maioria destes requerendo hospitalização. Do número limitado de casos reportados, alguns envolviam o uso 'off-label' em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. Em alguns casos, imediatamente antes ou no mesmo momento em que a cetoacidose ocorreu, os pacientes apresentavam uma doença aguda (por exemplo, infecção do trato urinário, urosepse, gastroenterite, gripe ou trauma), redução da ingestão calórica ou de líquidos e redução da dose de insulina. O mecanismo envolvido na associação de inibidores do SGLT2 e cetoacidose diabética não está estabelecido.

A apresentação de cetoacidose diabética foi atípica em alguns casos, nos quais a glicemia estava apenas pouco elevada, abaixo de 200 mg/dL (11 mmol/L), enquanto a cetoacidose diabética tipicamente ocorre com glicemia maior que 250 mg/dL (14 mmol/L).

### **Recomendações para Profissionais de Saúde**

Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados de acordo com as respectivas bulas. Os médicos devem informar os pacientes sobre os sinais e sintomas de acidose metabólica (tais como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade para respirar, confusão, fadiga incomum ou sonolência) e orientá-los a procurar auxílio médico imediatamente se desenvolverem tais sinais ou sintomas.

É recomendado que os pacientes em uso de inibidores do SGLT2 sejam avaliados quanto à cetoacidose quando apresentarem sinais ou sintomas de acidose metabólica para evitar o atraso no diagnóstico e no tratamento. Se a cetoacidose for suspeitada, o tratamento com inibidores do SGLT2 deve ser descontinuado. Se a cetoacidose for confirmada, medidas apropriadas devem ser tomadas para corrigi-la e para monitorar a glicemia.

### **Produtos envolvidos**

- INVOKANA® (canagliflozina) comprimidos
- FORXIGA® (dapagliflozina) comprimidos
- JARDIANCE® (empagliflozina) comprimidos

### **Contato para relato de casos**

Os profissionais de saúde devem se lembrar de relatar as reações adversas suspeitas associadas com esses produtos ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e às empresas fabricantes.

### **Pessoas de contato nas empresas**

Em caso de questões ou informações adicionais, por favor, contatar:

AstraZeneca: Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 0145578 ou [sac@astrazeneca.com](mailto:sac@astrazeneca.com)

Boehringer Ingelheim: Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 701 6633 ou [sac.brasil@boehringer-ingelheim.com](mailto:sac.brasil@boehringer-ingelheim.com)

Janssen: Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7013 017 ou [infoc@janbr.jnj.com](mailto:infoc@janbr.jnj.com)

Atenciosamente,

AstraZeneca, Boehringer Ingelheim do Brasil e Janssen

Anexos:

INVOKANA® (canagliflozina) Bula para profissionais de saúde

FORXIGA® (dapagliflozina) Bula para profissionais de saúde

JARDIANCE® (empagliflozina) Bula para profissionais de saúde

## **BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

### **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **INVOKANA™**

canagliflozina

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em embalagens com 10 e 30 comprimidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

#### **INVOKANA™ 100 mg**

Cada comprimido revestido contém 100 mg de canagliflozina, equivalente a 102 mg de canagliflozina hemi-hidratada.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, hiprolose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico.

#### **INVOKANA™ 300 mg**

Cada comprimido revestido contém 300 mg de canagliflozina, equivalente a 306 mg de canagliflozina hemi-hidratada.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, hiprolose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **INDICAÇÕES**

**Invokana™** é indicado em monoterapia ou terapia combinada como um adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Invokana™** foi estudado como monoterapia, terapia combinada com metformina, sulfonilureia, metformina e sulfonilureia, metformina e uma tiazolidinediona (pioglitazona) e terapia combinada com

insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes). A eficácia de **Invokana**<sup>TM</sup> foi comparada com um inibidor de DPP-4 (sitagliptina) e com uma sulfonilureia (glimepirida). **Invokana**<sup>TM</sup> foi avaliado, também, em pacientes mais velhos, pacientes com insuficiência renal moderada e pacientes com doença cardiovascular ou sob risco alto de doença cardiovascular.

Um total de 10285 pacientes com diabetes tipo 2 participou dos nove estudos clínicos de eficácia e segurança, duplo-cegos, controlados, conduzidos para avaliar os efeitos de **Invokana**<sup>TM</sup> no controle glicêmico. A distribuição racial foi: 72% brancos, 16% asiáticos, 4% negros e 8% de outros grupos. Aproximadamente 16% dos pacientes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos pacientes eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes era de 59,6 anos (intervalo de 21 a 96 anos); sendo 3082 pacientes com idade de 65 anos ou mais e 510 pacientes com idade de 75 anos ou mais. Um estudo foi conduzido em pacientes com insuficiência renal moderada com taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de 30 a < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (N=269) e outros três estudos incluíram pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (N=816).

Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup> produziu melhora clínica e redução estatisticamente significativa na hemoglobina glicada (A1C), glicemia em jejum (GJ) e glicose pós-prandial de 2 horas (GPP), quando comparado ao placebo. **Invokana**<sup>TM</sup> foi eficaz em reduzir a A1C em uma ampla gama de pacientes, independente da duração da doença e do uso concomitante de agentes anti-hiperglicemiantes para tratar diabetes tipo 2. Melhora estatisticamente significativa no controle glicêmico foi observada com **Invokana**<sup>TM</sup> quando comparado ao placebo, quando administrado em monoterapia, como terapia combinada inicial com metformina ou uma sulfonilureia, terapia combinada com metformina e uma sulfonilureia, metformina e pioglitazona ou terapia combinada com insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes). Adicionalmente, redução significativa na A1C foi observada com **Invokana**<sup>TM</sup> em pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e em pacientes mais velhos. Reduções na A1C foram observadas entre os subgrupos incluindo idade, sexo, raça, índice de massa corporal de base (IMC) e função da célula beta na linha de base. Reduções maiores na A1C em relação ao placebo foram observadas em pacientes com valores maiores de A1C ou eTFG na linha de base.

### **Monoterapia**

Um total de 584 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de ≥ 7% a ≤ 10%) com dieta e exercício participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo-paralelo, com 3 braços, para avaliar a eficácia de **Invokana**<sup>TM</sup> durante 26 semanas. A idade média foi de 55 anos, 44% dos pacientes eram homens, e a linha de base média de eTFG foi de 87 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes que estavam tomando outros agentes anti-hiperglicemiantes (N=281) descontinuaram o agente e foram submetidos a dieta, exercício e o período de “washout” de aproximadamente 8 semanas, seguido imediatamente por um período de 2 semanas de “run-in”

monocego com placebo. Os pacientes que não estavam tomando um agente anti-hiperglicemiante oral (sem tratamento durante pelo menos 8 semanas) (N=303) e que apresentavam controle glicêmico inadequado entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Os pacientes foram randomizados para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 1, melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) foi observada na redução da A1C, glicemia em jejum, glicose pós-prandial, peso corporal, e pressão arterial sistólica em relação ao placebo. Adicionalmente, uma maior porcentagem de pacientes alcançou uma A1C  $< 7,0\%$  comparado ao placebo.

Os pacientes que não eram elegíveis para participar do estudo principal controlado com placebo devido à hiperglicemia mais grave (A1C  $> 10$  e  $\leq 12\%$ ) participaram de um subestudo separado de tratamento com ativo (N=91) e receberam **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg ou **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg (Tabela 1).

**Tabela 1. Resultados do estudo clínico de 26 semanas controlado por placebo com Invokana™ como monoterapia<sup>1</sup>**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>Invokana™ 100 mg (N=195)</b>	<b>Invokana™ 300 mg (N=197)</b>	<b>Placebo (N=192)</b>
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	8,06	8,01	7,97
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,91 <sup>2</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>2</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de Pacientes Atingindo A1C &lt; 7%</b>	44,5	62,4	20,6
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	172,36	172,36	165,69
Varição da linha de base (média ajustada)	-27,20	-34,94	8,28
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-35,48 <sup>2</sup> (-42,14; -28,82)	-43,40 <sup>2</sup> (-50,07; -36,56)	N/A <sup>3</sup>
<b>Glicose Pós-prandial de 2-horas (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	249,80	253,94	229,45
Varição da linha de base (média ajustada)	-42,86	-58,89	5,22
Diferença do placebo (media ajustada) (95% IC)	-48,09 <sup>2</sup> (-59,07; -36,92)	-63,94 <sup>2</sup> (-75,10; -52,95)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	85,9	86,9	87,5
% variação da linha de base (média ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferença do placebo (media ajustada) (95% IC)	-2,2 <sup>2</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>2</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	126,7	128,5	127,7
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,3	-5,0	0,4
Diferença do placebo (media ajustada) (95% IC)	-3,7 <sup>2</sup> (-5,9; -1,6)	-5,4 <sup>2</sup> (-7,6; -3,3)	N/A <sup>3</sup>
<b>Subestudo de tratamento ativo separado de pacientes com níveis altos de A1C na linha de base (&gt; 10 a ≤ 12%)</b>			
<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>Invokana™ 100 mg (N=47)</b>	<b>Invokana™ 300 mg (N=44)</b>	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	10,59	10,62	
Varição da linha de base (média ajustada)	-2,13	-2,56	
<b>Porcentagem de Pacientes Atingindo A1C &lt; 7%</b>	17,4	11,6	
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	237,37	243,14	

**Tabela 1. Resultados do estudo clínico de 26 semanas controlado por placebo com Invokana™ como monoterapia<sup>1</sup>**

Varição da linha de base (média ajustada)	-77,08	-85,91	
<b>Glicose pós-prandial de 2-horas (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	330,30	354,44	
Varição da linha de base (média ajustada)	-125,71	-125,71	
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	83,2	81,6	
Varição % da linha de base (média ajustada)	-3,0	-3,8	
	<b>Invokana™ 100 mg (N=47)</b>	<b>Invokana™ 300 mg (N=44)</b>	
<b>Parâmetro de Eficácia</b>			
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	125,0	126,6	
Varição da linha de base (média ajustada)	-4,5	-5,0	

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 comparado ao placebo.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica.

### Terapia combinada

#### Terapia combinada com metformina

Um total de 1284 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de  $\geq 7\%$  a  $\leq 10,5\%$ ) com metformina em monoterapia (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo e por placebo, de grupo paralelo, com 4 braços, para avaliar a eficácia de **Invokana™** como terapia combinada com metformina durante 26 semanas. A idade média foi de 55 anos, 47% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes que já estavam recebendo metformina (N=1009) na triagem, com controle glicêmico inadequado, completaram um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes sob tratamento com metformina e outro agente oral ou com uma dose de metformina menor que a exigida (N=275) foram transferidos para um esquema de monoterapia com metformina. Depois de pelo menos 8 semanas em uma dose estável de metformina em monoterapia, os pacientes entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Os pacientes foram randomizados para a adição de **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg, sitagliptina 100 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 2, foi observada melhora estatisticamente significativa (p<0,001) na redução da A1C, glicemia em jejum, glicose pós-prandial, peso corporal e pressão arterial sistólica, comparado ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **Invokana™** necessitou de terapia de resgate

glicêmico: 1,6% dos pacientes com **Invokana™** 100 mg, 0,3% dos pacientes com **Invokana™** 300 mg e 14,8% dos pacientes com placebo.

**Tabela 2. Resultados do estudo clínico controlado por placebo de Invokana™ como terapia combinada com metformina<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + metformina 26 Semanas		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	7,94	7,95	7,96
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,62 <sup>2</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>2</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7%</b>	45,5	57,8	29,8
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	168,57	172,72	164,25
Varição da linha de base (média ajustada)	-27,38	-37,82	2,52
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-29,72 <sup>2</sup> (-35,84; -23,77)	-40,16 <sup>2</sup> (-46,29; -34,22)	N/A <sup>3</sup>
<b>Glicose Pós-Prandial de 2 horas (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	257,54	261,87	248,72
Varição da linha de base (média ajustada)	-47,91	-57,09	-9,91
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-38,18 <sup>2</sup> (-49,17; -27,20)	-47,19 <sup>2</sup> (-58,35; -36,20)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	88,7	85,4	86,7
% de variação da linha de base (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-2,5 <sup>2</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>2</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	128,0	128,7	128,0
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,8	-5,1	1,5
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-5,4 <sup>2</sup> (-7,3; -3,4)	-6,6 <sup>2</sup> (-8,5; -4,6)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 compared to placebo.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica.

### **Estudo controlado por ativo versus glimepirida como terapia combinada com metformina**

Um total de 1450 pacientes com controle glicêmico inadequado (nível de A1C de  $\geq 7\%$  a  $\leq 9,5\%$ ) com metformina em monoterapia ( $\geq 2000$  mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por

ativo, de grupo paralelo, com 3 braços, para avaliar a eficácia de **Invokana™** como terapia combinada com metformina durante 52 semanas. A idade média foi de 56 anos, 52% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes recebendo metformina (N=928) em uma dose estável especificada no protocolo entraram em um período de 2 semanas de “run-in” monocego com placebo. Outros pacientes (N=522) entraram em um período de titulação da dose de metformina e estabilização da dose/washout do agente anti-hiperglicêmico, seguido, imediatamente, por um período de 2 semanas de “run-in”. Depois do período de “run-in” os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg, ou glimepirida (titulação permitida durante o estudo de 52 semanas para 6 a 8 mg), administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 3 e na Figura 1, depois de 52 semanas o tratamento com **Invokana™** 100 mg proporcionou reduções semelhantes na A1C de base comparado com a glimepirida (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença entre grupos menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de 0,3%); **Invokana™** 300 mg proporcionou redução estatisticamente superior ( $p < 0,05$ ) na A1C de base comparado à glimepirida (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% abaixo de 0). Melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) foi observada no peso corporal com **Invokana™** comparado à glimepirida. A incidência de hipoglicemia com **Invokana™** foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) comparada à glimepirida. Um número menor de pacientes tratados com **Invokana™** necessitou de terapia de resgate glicêmico: 6,6% dos pacientes com **Invokana™** 100 mg, 4,9% dos pacientes com **Invokana™** 300 mg e 10,6% dos pacientes com glimepirida.

Um subgrupo de pacientes (N=208) que foi submetido a DXA (absortometria radiológica de dupla energia - “dual-energy X-ray absorptiometry”) e tomografia computadorizada do abdôme para avaliação da composição corporal demonstrou que aproximadamente dois terços da perda de peso com a canagliflozina foram devidos à perda de massa adiposa, com quantidades semelhantes de perda de gordura visceral e subcutânea abdominal.

**Tabela 3. Resultados do estudo clínico de 52 semanas comparando Invokana™ com glimepirida como terapia combinada com metformina<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + metformina 52 semanas		Glimepirida (titulada) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	7,78	7,79	7,83
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença da glimepirida (média ajustada) (95% IC)	-0,01 <sup>2</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>2</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>3</sup>

**Tabela 3. Resultados do estudo clínico de 52 semanas comparando Invokana™ com glimepirida como terapia combinada com metformina<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + metformina 52 semanas		Glimepirida (titulada) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%	53,6	60,1	55,8
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	165,33	163,71	165,69
Varição da linha de base (média ajustada)	-24,31	-27,38	-18,37
Diferença da glimepirida (média ajustada) (95% IC)	-5,94 (-10,09; -1,98)	-9,19 (-13,15; -5,04)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	86,8	86,6	86,6
% de variação da linha de base (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença da glimepirida (média ajustada) (95% IC)	-5,2 <sup>4</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>4</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)<sup>5</sup></b>			
Linha de base (média)	130,0	129,9	129,5
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,3	-4,6	-0,2
Diferença da glimepirida (média ajustada) (95% IC)	-3,5 (-4,9; -2,1)	-4,8 (-6,2; -3,4)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

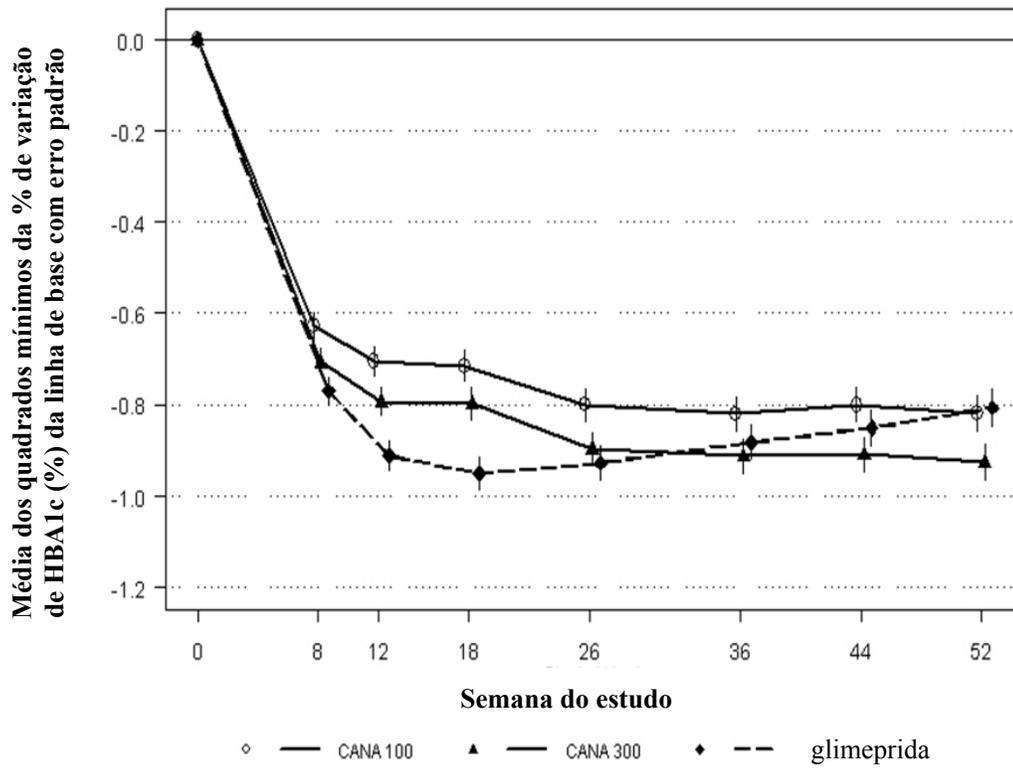
<sup>2</sup> Atendeu os critérios pré-especificados para não inferioridade à glimepirida (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença entre grupos menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de < 0,3%). Em uma avaliação pré-especificada, o limite superior do IC de 95% para **Invokana™** 300 mg, mas não para **Invokana™** 100 mg, foi < 0, indicando redução superior (p<0,05) na A1C em relação à glimepirida com **Invokana™** 300 mg.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica.

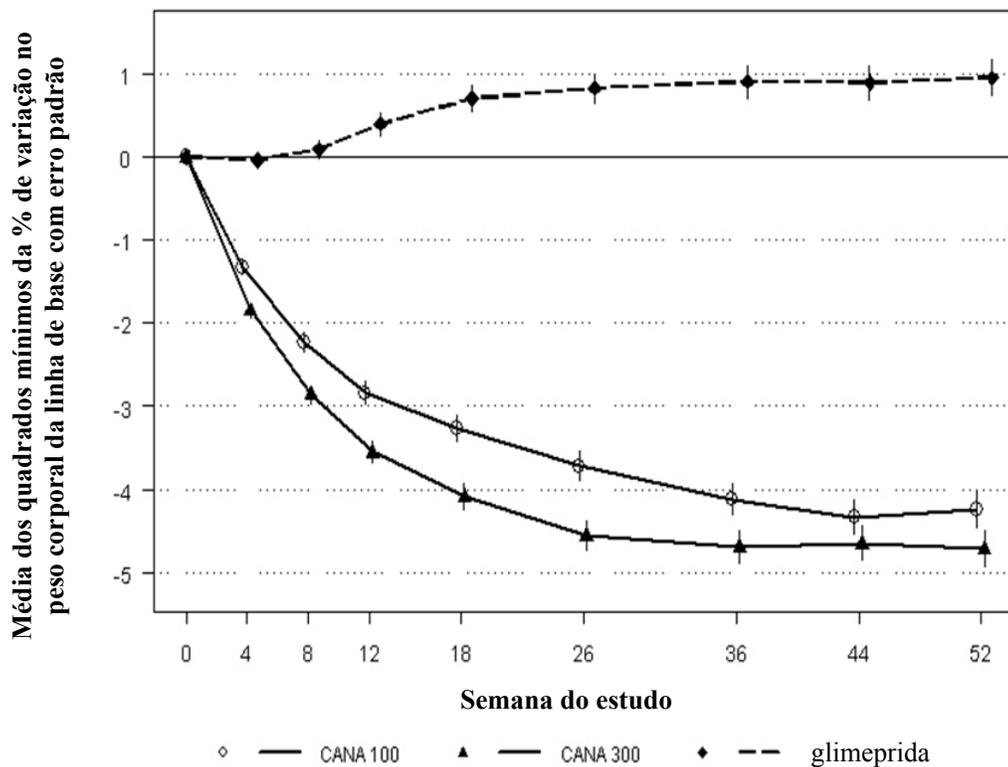
<sup>4</sup> p<0,001.

<sup>5</sup> Inclui apenas pacientes que tinham ambos os valores na linha de base e pós-linha de base.

**Figura 1. Variações médias para A1C (%) e peso corporal da linha de base durante 52 semanas em um estudo comparando Invokana™ com glimepirida como terapia combinada com metformina**



**Nota: média dos quadrados mínimos e erro padrão em cada visita posterior à linha de base são baseadas em dados com LOCF**



**Nota: média dos quadrados mínimos e erro padrão em cada visita posterior à linha de base são baseadas em dados com LOCF**

### Terapia combinada com sulfonilureia

Um total de 127 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de  $\geq 7\%$  a  $\leq 10,5\%$ ) com sulfonilureia em monoterapia participou de um subestudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, com 3 braços, de um estudo para avaliar a eficácia de **Invokana**<sup>TM</sup> como terapia combinada com sulfonilureia durante 18 semanas. A idade média foi de 65 anos, 57% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 69 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes recebendo sulfonilureia em monoterapia, em uma dose estável especificada no protocolo ( $\geq 50\%$  da dose máxima) durante pelo menos 10 semanas, completaram um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Depois do período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 4, a melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) foi observada na redução da A1C e glicemia em jejum na Semana 26 em relação ao placebo. Adicionalmente, uma maior porcentagem de pacientes atingiu A1C  $< 7,0\%$  comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> necessitou de terapia de resgate glicêmico: 4,8% dos pacientes com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, 0,0% dos pacientes com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e 17,8% dos pacientes com

placebo. Os pacientes tratados com **Invokana™** 300 mg exibiram reduções no peso corporal comparado ao placebo. Um aumento da incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado à hipoglicemia é adicionado à sulfonilureia.

**Tabela 4. Resultados do estudo clínico controlado por placebo de Invokana™ como terapia combinada com sulfonilureia <sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + sulfonilureia 18 semanas		Placebo + sulfonilureia a (N=45)
	100 mg (N=42)	300 mg (N=40)	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	8,29	8,28	8,49
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,70	-0,79	0,04
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,74 <sup>2</sup> (-1,15; -0,33)	-0,83 <sup>2</sup> (-1,24; -0,41)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7 %</b>	25,0	33,3	5,0
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	185,32	177,22	10,27
Varição da linha de base (média ajustada)	-25,39	-36,02	12,07
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-37,28 <sup>2</sup> (-53,85; -20,71)	-47,91 <sup>2</sup> (-64,66; -31,34)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	85,1	80,4	85,5
% de variação da linha de base (média ajustada)	-0,6	-2,0	-0,2
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,4 (-1,8; 1,0)	-1,8 (-3,2; -0,4)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	138	133,5	137,3
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,5	-5,1	-3,4
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,1 (-6,4; 6,2)	-1,8 (-8,2; 4,7)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 comparado ao placebo.

<sup>3</sup> p<0,01.

<sup>4</sup> N/A = não se aplica.

#### **Terapia combinada com metformina e sulfonilureia**

Um total de 469 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de ≥ 7% a ≤ 10,5%) com a combinação de metformina (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse

tolerada) e sulfonilureia (dose efetiva máxima ou próxima da máxima) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo com 3 braços, para avaliar a eficácia de **Invokana**<sup>TM</sup> como terapia combinada com metformina e sulfonilureia durante 26 semanas. A idade média foi de 57 anos, 51% dos pacientes eram homens, e a linha eTFG média na linha de base foi de 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes em doses efetivas máximas ou próximas da dose máxima de metformina e sulfonilureia (N=372) entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes (N=97) entraram em um período de titulação da dose de metformina e sulfonilureia e de estabilização da dose/“washout” do agente anti-hiperglicêmico de até 12 semanas, seguido, imediatamente, por um período de 2 semanas de “run-in”. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg ou placebo administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 5, a redução estatisticamente significativa (p<0,001) na A1C, glicemia em jejum e peso corporal foi observada em relação ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes necessitou de terapia de resgate glicêmico: 1,3% dos pacientes com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, 1,9% dos pacientes com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e 12,8% dos pacientes com placebo. Um aumento na incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente, com o aumento esperado de hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à sulfonilureia.

**Tabela 5. Resultados do estudo clínico de 26 semanas controlado por placebo de **Invokana**<sup>TM</sup> como terapia combinada com metformina e sulfonilureia<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	<b>Invokana</b> <sup>TM</sup> + metformina e sulfonilureia 26 semanas		Placebo + metformina e sulfonilureia (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	8,13	8,13	8,12
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,71 <sup>2</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>2</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7%</b>	43,2	56,6	18,0
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	172,90	168,21	169,65
Varição da linha de base (média ajustada)	-18,19	-30,44	4,14
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-22,33 <sup>2</sup> (-31,52; -13,15)	-34,58 <sup>2</sup> (-43,76; -25,39)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	93,5	93,5	90,8

**Tabela 5. Resultados do estudo clínico de 26 semanas controlado por placebo de Invokana™ como terapia combinada com metformina e sulfonilureia<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + metformina e sulfonilureia 26 semanas		Placebo + metformina e sulfonilureia (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-1,4 <sup>2</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>2</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	130,4	130,8	130,1
Variação da linha de base (média ajustada)	-4,9	-4,3	-2,6
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-2,2 (-4,7; 0,2)	-1,6 (-4,1; 0,9)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 comparado ao placebo.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica ou não mensurado neste estudo.

#### **Estudo controlado por ativo versus sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia**

Um total de 755 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de  $\geq 7,0\%$  a  $\leq 10,5\%$ ) em tratamento com a combinação de metformina (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) e sulfonilureia (dose efetiva máxima ou próxima da máxima) participou de um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativo, de grupo paralelo, com 2 braços, para avaliar a eficácia de **Invokana™** 300 mg como terapia combinada com metformina e sulfonilureia versus sitagliptina 100 mg como terapia combinada com metformina e sulfonilureia durante 52 semanas. A idade média foi de 57 anos, 56% dos pacientes eram homens, e a linha eTFG média na linha de base foi de 88 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes com doses efetivas máximas ou próximas da máxima de metformina e sulfonilureia (N=716) entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes (N=39) entraram em um período de titulação da dose de metformina e sulfonilureia e estabilização da dose de até 12 semanas, seguido imediatamente por um período de 2 semanas de “run-in”. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **Invokana™** 300 mg ou sitagliptina 100 mg.

Como mostrado na Tabela 6 e Figura 2, após 52 semanas, **Invokana™** 300 mg proporcionou uma redução estatisticamente superior (p<0,05) na A1C comparado à sitagliptina 100 mg (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença entre grupos abaixo de 0). Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu uma A1C < 7,0% com **Invokana™**

300 mg em relação à sitagliptina: 47,6% dos pacientes com **Invokana™** 300 mg e 35,3% dos pacientes com sitagliptina. Os pacientes tratados com **Invokana™** 300 mg exibiram diminuição média significativa na variação percentual do peso corporal da linha de base comparado aos pacientes tratados com sitagliptina 100 mg. Um aumento semelhante na incidência de hipoglicemia foi observado com **Invokana™** 300 mg e com sitagliptina neste estudo, consistente com o aumento esperado de hipoglicemia quando agentes não associados com hipoglicemia são adicionados à sulfonilureia. A proporção de pacientes que atingiram os critérios de glicemia para a interrupção do tratamento (baseado na glicemia em jejum até a Semana 26 e na A1C posterior) foi menor com **Invokana™** 300 mg (10,6%) comparado com a sitagliptina 100 mg (22,5%).

**Tabela 6. Resultado de estudo clínico de 52 semanas comparando Invokana™ com sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia<sup>1</sup>**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>Invokana™ 300 mg + metformina e sulfonilureia (N=377)</b>	<b>Sitagliptina 100 mg + metformina e sulfonilureia (N=378)</b>
<b>A1C (%)</b>		
Linha de base (média)	8,12	8,13
Varição da linha de base (média ajustada)	-1,03	-0,66
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (95% IC)	-0,37 <sup>2</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>4</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>		
Linha de base (média)	169,65	163,71
Varição da linha de base (média ajustada)	-29,90	-5,76
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (95% IC)	-24,13 (-29,90; -18,19)	N/A <sup>4</sup>
<b>Peso Corporal</b>		
Linha de base (média) em kg	87,6	89,6
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,5	0,3
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (95% IC)	-2,8 <sup>3</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>4</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>		
Linha de base (média)	131,2	130,1
Varição da linha de base (média ajustada)	-5,1	-0,9
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (95% IC)	-5,9 <sup>3</sup> (-7,6; -4,2)	N/A <sup>4</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> Atendeu os critérios pré-especificados para não inferioridade à sitagliptina.

**Tabela 6. Resultado de estudo clínico de 52 semanas comparando Invokana™ com sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia<sup>1</sup>**

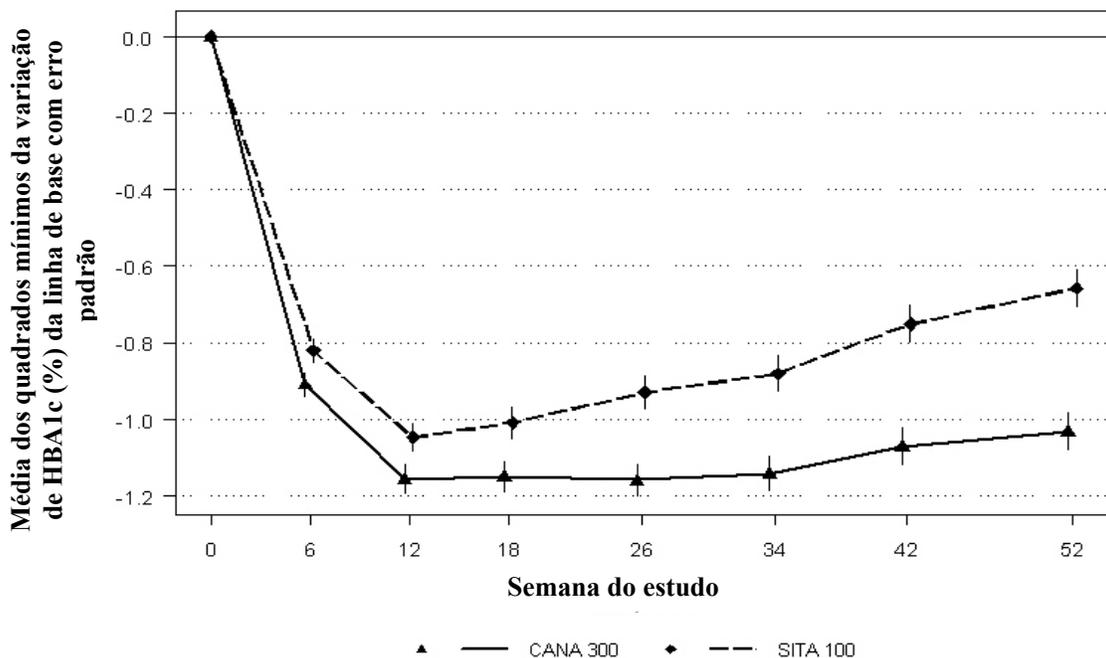
<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>Invokana™ 300 mg + metformina e sulfonilureia (N=377)</b>	<b>Sitagliptina 100 mg + metformina e sulfonilureia (N=378)</b>
------------------------------	--	---

(com o limite superior do IC de 95% ao redor da diferença entre grupos menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de < 0,3%); em uma avaliação pré-especificada, o limite superior do IC de 95% para Invokana™ 300 mg foi < 0, indicando redução superior (p<0,05) na A1C com Invokana™ 300 mg em relação à sitagliptina.

<sup>3</sup> p<0,001.

<sup>4</sup> N/A = Não se aplica.

**Figura 2. Variação média da A1C (%) da linha de base durante 52 semanas em um estudo comparando Invokana™ com sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia**



**Nota: média dos quadrados mínimos e erro padrão em cada visita posterior à linha de base são baseados em dados com LOCF**

### **Terapia combinada com metformina e pioglitazona**

Um total de 342 pacientes com controle glicêmico inadequado (nível de A1C de  $\geq 7,0\%$  a  $\leq 10,5\%$ ) com a combinação de metformina (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) e pioglitazona (30 ou 45 mg/dia) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, com 3 braços, para avaliar a

eficácia de **Invokana™** como terapia combinada com metformina e pioglitazona durante 26 semanas. A idade média foi de 57 anos, 63% dos pacientes eram homens, e a linha eTFG média na linha de base foi de 86 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes que já estavam recebendo as doses de metformina e pioglitazona (N=163) especificadas no protocolo entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes (N=181) entraram em um período de titulação da dose e estabilização da dose de metformina e pioglitazona de até 12 semanas, com pelo menos 8 semanas em doses estáveis de metformina e pioglitazona, seguido imediatamente por um período de 2 semanas de “run-in”. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados (N=344) para a adição de **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 7, a redução estatisticamente significativa (p<0,001) na A1C, glicemia em jejum e peso corporal foi observada para **Invokana™** em relação ao placebo na Semana 26. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **Invokana™** necessitou de terapia de resgate glicêmico: 0,9% dos pacientes com **Invokana™** 100 mg, 0,0% dos pacientes com **Invokana™** 300 mg e 12,2% dos pacientes com placebo.

**Tabela 7. Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo, de Invokana™ como terapia combinada com metformina e pioglitazona<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + metformina e pioglitazona 26 semanas		Placebo + metformina e pioglitazona (N=115)
	100 mg (N=113)	300 mg (N=114)	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	7,99	7,84	8,00
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,89	-1,03	-0,26
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,62 <sup>2</sup> (-0,81; -0,44)	-0,76 <sup>2</sup> (-0,95; -0,58)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7%</b>	46,9	64,3	32,5
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	168,93	164,07	164,43
Varição da linha de base (média ajustada)	-26,83	-33,14	2,52
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-29,36 <sup>2</sup> (-36,92; -21,79)	-35,66 <sup>2</sup> (-43,40; -28,10)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	94,2	94,4	94
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,8	-3,8	-0,1
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-2,7 <sup>2</sup> (-3,6; -1,8)	-3,7 <sup>2</sup> (-4,6; -2,8)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			

**Tabela 7. Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo, de Invokana™ como terapia combinada com metformina e pioglitazona<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + metformina e pioglitazona 26 semanas		Placebo + metformina e pioglitazona (N=115)
	100 mg (N=113)	300 mg (N=114)	
Linha de base (média)	126,4	126,7	128,2
Varição da linha de base (média ajustada)	-5,3	-4,7	-1,2
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-4,1 (-6,9; -1,3)	-3,5 (-6,3; -0,6)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 comparado ao placebo.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica ou não mensurado neste estudo.

### **Terapia combinada com insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes)**

Um total de 1718 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de  $\geq 7,0$  a  $\leq 10,5\%$ ) com insulina  $\geq 30$  unidades/dia ou terapia combinada de insulina com outros agentes anti-hiperglicemiantes participou de um subestudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 3 braços de um estudo cardiovascular; este subestudo avaliou a eficácia de **Invokana™** como terapia combinada com insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes) durante 18 semanas. A idade média foi de 63 anos, 66% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 87 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes recebendo insulina basal, em bolus ou basal/em bolus, com a maioria recebendo um esquema de base de insulina basal/em bolus, durante pelo menos 10 semanas, entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. A dose diária média de insulina na linha de base era de 83 unidades e semelhante entre os grupos de tratamento.

Como mostrado na Tabela 8, a redução estatisticamente significativa (p<0,001) na A1C, glicemia em jejum e no peso corporal foi observada na Semana 18 para **Invokana™** em relação ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **Invokana™** necessitou de terapia de resgate glicêmico: 4,1% dos pacientes com **Invokana™** 100 mg, 3,1% dos pacientes com **Invokana™** 300 mg e 8,7% dos pacientes com placebo. Um aumento da incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionada à insulina.

**Tabela 8. Resultado de estudo clínico de 18 semanas, controlado por placebo, de Invokana™ como terapia combinada com  $\geq 30$  unidades de insulina /dia (com ou sem outros agentes anti-hiperglicêmicos orais)<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + insulina 18 semanas		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	8,33	8,27	8,20
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,65 <sup>2</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>2</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7%</b>	19,8	24,7 <sup>2</sup>	7,7 <sup>2</sup>
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base	169,83	168,03	168,93
Varição da linha de base (média ajustada)	-18,55	-25,03	3,96
Diferença do placebo (média ajustada) (97,5% IC)	-22,55 <sup>2</sup> (-27,92; -17,29)	-29,00 <sup>2</sup> (-34,22; -23,59)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	96,9	96,7	97,7
% de variação da linha de base (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença do placebo (média ajustada) (97,5% IC)	-1,9 <sup>2</sup> (-2,2; -1,6)	-2,4 <sup>2</sup> (-2,7; -2,1)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	137,0	138,2	138,2
Varição da linha de base (média ajustada)	-5,1	-6,9	-2,5
Diferença do placebo (média ajustada) (97,5% IC)	-2,6 <sup>2</sup> (-4,1; -1,1)	-4,4 <sup>2</sup> (-5,8; -2,9)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 comparado ao placebo.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica.

## Estudos em Populações Especiais

### Estudo em pacientes mais velhos

Um total of 714 pacientes mais velhos ( $\geq 55$  a  $\leq 80$  anos de idade) com controle glicêmico inadequado (A1C de base de  $\geq 7,0$  a  $\leq 10,0\%$ ) com a terapia atual para diabetes (dieta e exercício isolados ou em combinação com agentes orais ou parenterais) participou de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia de **Invokana™** como terapia combinada com o tratamento atual para diabetes durante 26 semanas. A idade média foi de 64 anos, 55% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 77 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes com controle glicêmico inadequado sob o tratamento atual para diabetes foram randomizados para a adição de

**Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 9, as variações estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ) na A1C, glicemia em jejum e no peso corporal da linha de base foram observadas para **Invokana™** na Semana 26. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu  $A1C < 7,0\%$  comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **Invokana™** necessitou de terapia de resgate glicêmico: 2,1% dos pacientes com **Invokana™** 100 mg, 0,4% dos pacientes com **Invokana™** 300 mg e 11,0% dos pacientes com placebo.

Um subgrupo de pacientes (N=211) participou do subestudo de composição corporal usando análise da composição corporal por DXA (absortometria radiológica de energia dupla - “dual-energy X-ray absorptiometry”). Isto demonstrou que aproximadamente dois terços da perda de peso com **Invokana™** foi devido à perda de massa adiposa em comparação ao placebo. Não foram observadas variações significativas na densidade óssea nas regiões trabecular e cortical.

**Tabela 9: Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo, de Invokana™ como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes em pacientes mais velhos inadequadamente controlados com agentes anti-hiperglicemiantes (AHAs)<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + AHA Atual 26 semanas		Placebo + AHA Atual N=237
	100 mg N=241	300 mg N=236	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	7,77	7,69	7,76
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,60	-0,73	-0,03
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,57 <sup>2</sup> (-0,71; -0,44)	-0,70 <sup>2</sup> (-0,84; -0,57)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7%</b>	47,7 <sup>2</sup>	58,5 <sup>2</sup>	28,0
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	160,83	152,90	156,33
Varição da linha de base (média ajustada)	-18,01	-20,35	7,38
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-25,39 <sup>2</sup> (-31,70; -19,27)	-27,74 <sup>2</sup> (-33,86; -21,43)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	88,4	88,8	91,3
% da variação da linha de base (média ajustada)	-2,4	-3,1	-0,1
Diferença do placebo (media ajustada) (95% IC)	-2,3 <sup>2</sup> (-2,8; -1,7)	-3,0 <sup>2</sup> (-3,5; -2,4)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	130,6	131,1	131,4
Varição da linha de base (média ajustada) <sup>2</sup>	-3,5	-6,8	1,1

**Tabela 9: Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo, de Invokana™ como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes em pacientes mais velhos inadequadamente controlados com agentes anti-hiperglicemiantes (AHAs)<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + AHA Atual 26 semanas		Placebo + AHA Atual N=237
	100 mg N=241	300 mg N=236	
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-4,6 <sup>2</sup> (-6,9; -2,4)	-7,9 <sup>2</sup> (-10,1; -5,6)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 comparado ao placebo.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica.

### Pacientes com insuficiência renal

Um total de 269 pacientes com insuficiência renal moderada e eTFG de 30 a < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, inadequadamente controlados com a terapia atual para diabetes (A1C de base de ≥ 7,0 a ≤ 10,5%), participaram de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia de **Invokana™** como terapia combinada ao tratamento atual para diabetes (dieta ou tratamento com agente anti-hiperglicemiante, com a maioria dos pacientes recebendo insulina e/ou sulfonilureia) durante 26 semanas. A idade média foi de 68 anos, 61% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 39 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes com controle glicêmico inadequado sob a terapia atual para diabetes foram randomizados para a adição de **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg ou placebo administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 10, uma redução significativa na A1C foi observada para **Invokana™** 100 mg e **Invokana™** 300 mg, respectivamente, na Semana 26 comparado ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **Invokana™** necessitou de terapia de resgate glicêmico: 4,4% dos pacientes com **Invokana™** 100 mg, 3,4% dos pacientes com **Invokana™** 300 mg e 14,4% dos pacientes com placebo. Os pacientes tratados com **Invokana™** exibiram diminuições médias na variação percentual do peso corporal da linha de base comparado ao placebo. Um aumento na incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia.

**Tabela 10. Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo de Invokana™ como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes (AHAs) em pacientes com insuficiência renal moderada<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + AHA (se usado) 26 semanas		Placebo + AHA (se usado) N=90
	100 mg N=90	300 mg N=89	

**Tabela 10. Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo de Invokana™ como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes (AHAs) em pacientes com insuficiência renal moderada<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + AHA (se usado) 26 semanas		Placebo + AHA (se usado) N=90
	100 mg N=90	300 mg N=89	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	7,89	7,97	8,02
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,33	-0,44	-0,03
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,30 (0,53; -0,07)	-0,40 <sup>2</sup> (-0,63; -0,17)	N/A <sup>3</sup>
<b>Porcentagem de pacientes atingindo A1C &lt; 7%</b>	27,3	32,6	17,2
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>			
Linha de base (média)	169,47	158,49	160,83
Variação da linha de base (média ajustada)	-14,95	-11,71	0,54
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-15,31 (-28,46; -2,34)	-12,07 (-25,39; 1,08)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	90,5	90,2	92,7
% de variação da linha de base (média ajustada)	-1,2	-1,5	0,3
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-1,6 <sup>2</sup> (-2,3; -0,8)	-1,8 <sup>2</sup> (-2,6; -1,0)	N/A <sup>3</sup>
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>			
Linha de base (média)	135,9	136,7	132,1
Variação da linha de base (média ajustada)	-6,0	-6,4	-0,3
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-5,7 (-9,5; -1,9)	-6,1 (-10,0; -2,3)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001 comparado ao placebo.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica.

### **Análise integrada de pacientes com insuficiência renal moderada**

Uma análise de uma população agrupada de pacientes (N=1085) com insuficiência renal moderada (eTFG na linha de base de 30 a < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), de quatro estudos controlados por placebo, foi conduzida para avaliar a variação da A1C na linha de base e a variação percentual do peso corporal na linha de base nestes pacientes. Nesta análise, a eTFG média foi 48 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e semelhante entre todos os grupos de tratamentos. A maioria dos pacientes estava recebendo insulina e/ou sulfonilureia. Esta análise demonstrou que **Invokana™** proporcionou redução estatisticamente significativa (p<0,001) na A1C e no peso corporal comparado ao placebo (Tabela 11). Um aumento na incidência de hipoglicemia foi observado nesta análise integrada, consistente com o aumento esperado da

hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia.

**Tabela 11. Análise integrada de quatro estudos clínicos Fase 3 em pacientes com insuficiência renal moderada<sup>1</sup>**

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + AHA (se usado)		Placebo + AHA (se usado) N=382
	100 mg N=338	300 mg N=365	
<b>A1C (%)</b>			
Linha de base (média)	8,10	8,10	8,01
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,52	-0,62	-0,14
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,38 <sup>2</sup> (-0,50; -0,26)	-0,47 <sup>2</sup> (-0,59; -0,35)	N/A <sup>3</sup>
<b>Peso Corporal</b>			
Linha de base (média) em kg	90,3	90,1	92,4
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,0	-2,4	-0,5
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-1,6 <sup>2</sup> (-2,0; -1,1)	-1,9 <sup>2</sup> (-2,3; -1,5)	N/A <sup>3</sup>

<sup>1</sup> População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

<sup>2</sup> p<0,001.

<sup>3</sup> N/A = não se aplica.

### Comorbidades diabéticas

#### Pressão arterial

Em uma análise de quatro estudos (N=2313) de 26 semanas, controlados por placebo, foram observadas reduções médias na pressão sistólica, comparado com placebo, com **Invokana™** 100 mg (-3,9 mmHg), **Invokana™** 300 mg (-5,3 mmHg), e placebo (-0,1 mmHg), independente do uso de medicação anti-hipertensiva na linha de base. Nesta mesma população, houve um efeito menor na pressão diastólica, com variações médias de -2,1 mmHg com **Invokana™** 100 mg, -2,5 mmHg com **Invokana™** 300 mg e -0,3 mmHg com placebo, independente do uso de medicação anti-hipertensiva na linha de base. Não houve variação perceptível na frequência cardíaca.

#### Efeitos nos lipídeos

Em uma análise integrada de quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo, pacientes com diabetes tipo 2 tratados com ambas as doses de **Invokana™** apresentaram níveis séricos aumentados de colesterol total, LDL-C e HDL-C (lipoproteína de alta densidade) comparado com pequenas variações com placebo, enquanto que os níveis séricos de triglicérides diminuíram em comparação ao placebo (Tabela 12). Na Semana 26, a relação LDL-C/HDL-C apresentou variação mínima comparada à linha de base nos três grupos de tratamento. De maneira semelhante às variações de não-HDL-C, o

número de partículas de apolipoproteína B e LDL-C (medido no estudo de monoterapia e de 26 semanas de terapia combinada com metformina) aumentou em menor extensão comparada com as variações do LDL-C.

**Tabela 12. Efeito de Invokana™ nas medidas de lipídeos em quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo<sup>1</sup>**

	<b>Invokana™ 100 mg (N=833)</b>	<b>Invokana™ 300 mg (N=834)</b>	<b>Placebo (N=646)</b>
<b>Colesterol Total</b>			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	189,10 (186,00)	186,00 (182,91)	191,80 (188,32)
Variação na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	3,87 (3,87)	6,96 (8,12)	-0,77 (-1,55)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do colesterol total	3,4 (2,0)	5,2 (4,7)	0,9 (-0,8)
<b>LDL-C</b>			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	106,73 (105,96)	104,41 (102,09)	109,44 (105,96)
Variação na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	2,32 (1,93)	5,80 (5,80)	-2,32 (-1,93)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do LDL-C	5,7 (2,0)	9,3 (6,0)	1,3 (-2,3)
<b>HDL-C</b>			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	46,02 (44,08)	46,40 (44,86)	45,24 (44,08)
Variação na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	3,48 (3,09)	4,25 (4,25)	1,16 (1,93)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do HDL-C	9,4 (7,8)	10,3 (9,6)	4,0 (3,5)
<b>Não-HDL-C</b>			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	143,08 (139,21)	139,60 (136,12)	146,56 (143,08)
Variação na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	-0,00 (-0,39)	2,71 (3,09)	-2,32 (-3,09)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do não-HDL-C	2,2 (-0,3)	4,3 (2,0)	0,7 (-2,4)
<b>Relação LDL-C/HDL-C</b>			
Linha de base média (mediana)	2,5 (2,4)	2,4 (2,3)	2,5 (2,4)
Variação na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	-3,87 (-3,87)	-3,87 (-3,7)	-7,33 (-3,87)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos da relação	-1,4 (-5,2)	0,8 (-2,1)	0,8 (-6,5)
<b>Triglicérides</b>			
Linha de base média (mediana)	2,06 (1,73)	2,04 (1,70)	2,10 (1,85)

**Tabela 12. Efeito de Invokana™ nas medidas de lipídeos em quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo<sup>1</sup>**

	<b>Invokana™ 100 mg (N=833)</b>	<b>Invokana™ 300 mg (N=834)</b>	<b>Placebo (N=646)</b>
em mmol/L			
Varição na média (mediana) dos quadrados mínimos em mmol/L	-0,11 (-0,10)	-0,22 (-0,13)	-0,00 (-0,03)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos dos triglicérides	2,4 (-6,0)	0,0 (-9,2)	7,6 (-2,2)

<sup>1</sup> Em monoterapia ou terapia combinada com metformina, metformina e sulfonilureia, e metformina e pioglitazona

### **Pacientes com HbA<sub>1c</sub> > 10% a ≤ 12% na linha de base**

Um subestudo de pacientes com HbA<sub>1c</sub> > 10% a ≤ 12% na linha de base com canaglifozina em monoterapia resultou em reduções a partir da linha de base na A1C de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canaglifozina, respectivamente.

### **Glicemia em jejum**

Em quatro estudos controlados por placebo, o tratamento com **Invokana™** em monoterapia ou em combinação com um ou dois anti-hiperglicemiantes orais resultou em variações médias na glicemia em jejum na linha de base de -21,61 mg/dL a -34,22 mg/dL para **Invokana™** 100 mg e -34,22 mg/dL a -43,22 mg/dL para **Invokana™** 300 mg, respectivamente, em relação ao placebo. Estas reduções foram mantidas durante o período de tratamento e próximas do máximo após o primeiro dia de tratamento.

### **Glicose pós-prandial**

Usando um teste padronizado de tolerância de refeição mista, a glicose pós-prandial foi medida em três estudos clínicos controlados por placebo, em monoterapia ou combinação com um ou dois anti-hiperglicemiantes orais. A administração de **Invokana™** resultou em reduções na variação média da glicose pós-prandial da linha de base, em relação ao placebo, de -27,02 mg/dL a -48,63 mg/dL para **Invokana™** 100 mg e -37,82 mg/dL a -63,04 mg/dL para **Invokana™** 300 mg, respectivamente, devido às reduções na concentração de glicose pré-refeição e excursões reduzidas da glicose pós-prandial.

### **Função da célula beta**

Os estudos clínicos em um subgrupo de pacientes com diabetes tipo 2 (N=297) tratados com **Invokana™** durante 26 semanas indicam melhora na função da célula beta com base em medidas como avaliação do modelo de homeostasia para a função da célula beta (HOMA2-%B) e aumento da taxa de secreção de insulina com o teste de tolerância de refeição mista.

### **Referências bibliográficas:**

Canagliflozin (CANA), a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Improves Glycemic Control and Reduces Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes (T2D) Inadequately Controlled With Metformin (MET) and Sulfonylurea (SU). Wilding J, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Deng L, Canovatchel W. Diabetes. 2012;61(suppl 1). Abstract 1022-P.

Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Diet and Exercise. Stenlöf K, Cefalu WT, Alba M, Usiskin K, Zhao Y, Canovatchel W. Diabetes. 2012;61(suppl 1). Abstract 81-OR.

Treatment with Canagliflozin (CANA), a Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor, for 26 Weeks Improves Indices of Beta-cell Function (BCF). Polidori D, Zhao Y, Alba M, Ferrannini E. Diabetes. 2012;61(suppl 1). Abstract 1032-P.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

#### **Mecanismo de ação**

O cotransportador 2 de sódio e glicose (SGLT2), expressado nos túbulos proximais renais, é responsável pela maior parte da reabsorção da glicose filtrada do lúmen tubular. Os pacientes com diabetes mostraram reabsorção renal elevada da glicose que pode contribuir para as concentrações elevadas persistentes de glicose. A canagliflozina é um inibidor oral ativo da SGLT2. Através da inibição da SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e reduz o limiar renal para a glicose ( $RT_G$ ), e, assim, aumenta a excreção de glicose na urina, reduzindo as concentrações elevadas de glicose no plasma através desse mecanismo independente da insulina em pacientes com diabetes tipo 2. A excreção aumentada de glicose na urina com a inibição da SGLT2 também se traduz em diurese osmótica, e o efeito diurético leva à redução da pressão arterial sistólica; o aumento da excreção da glicose na urina resulta em perda de calorías e, portanto, redução do peso corporal, como foi demonstrado nos estudos em pacientes com diabetes tipo 2.

A ação de canagliflozina em aumentar a excreção de glicose na urina através da diminuição direta da glicemia é independente da insulina. Foi observada melhora no modelo de avaliação da homeostasia para a função da célula beta (célula beta HOMA) e melhora na resposta da secreção de insulina pela célula beta a um desafio de refeição variada em estudos clínicos com **Invokana™**.

Nos estudos Fase 3, a administração de 300 mg de canagliflozina antes da refeição forneceu redução maior na excursão da glicose pós-refeição comparado à dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode ser devido, em parte, à inibição local da SGLT1 intestinal (um co-

transportador importante da glicose no intestino) relacionada com as altas concentrações passageiras de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência da SGLT1). Os estudos não mostraram má absorção da glicose com a canagliflozina.

### **Efeitos farmacodinâmicos**

Após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2, foram observadas diminuições dose-dependentes da  $RT_G$  e aumentos na excreção da glicose na urina. A partir de um valor inicial de  $RT_G$  de aproximadamente 234,13 mg/dL, supressão máxima da  $RT_G$  média de 24 horas foi observada em estudos Fase 1 com a dose diária de 300 mg para aproximadamente 72,04 a 90,05 mg/dL em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo um risco baixo para hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções na  $RT_G$  levaram a um aumento de excreção de glicose na urina em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com 100 mg ou 300 mg de canagliflozina, variando de 77 a 119 g/dia nos estudos de Fase 1; a excreção de glicose na urina observada traduz para uma perda de 308 a 476 kcal/dia. As reduções em  $RT_G$  e os aumentos na excreção de glicose na urina foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em pacientes com diabetes tipo 2. Foram observadas elevações moderadas (geralmente < 400 – 500 mL) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de administração. A excreção de ácido úrico na urina aumentou transitoriamente pela canagliflozina (aumentou em 19% em comparação com a linha de base no Dia 1 e, então, reduziu para 6% no Dia 2 e 1% no Dia 13).

Isso foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%. Neste estudo, a glicose plasmática declinou de maneira dose-dependente dentro do primeiro dia de tratamento, com manutenção da redução da glicose em jejum e pós-prandial. Em um estudo de dose única em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com 300 mg antes de uma refeição mista retardou a absorção intestinal da glicose e reduziu a glicose pós-prandial através de mecanismo renal e não renal.

### **Eletrofisiologia cardíaca**

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com comparador ativo, cruzado em 4 vias, 60 indivíduos sadios receberam uma dose oral única de 300 mg de canagliflozina, 1200 mg de canagliflozina (4 vezes a dose máxima recomendada), moxifloxacina, e placebo. Não foram observadas alterações significativas do intervalo QTc com a dose recomendada de 300 mg ou com a dose de 1200 mg. Nesta dose de 1200 mg, o pico de concentração plasmática foi aproximadamente 1,4 vezes o pico da concentração no estado de equilíbrio, depois de uma dose de 300 mg uma vez ao dia.

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da canagliflozina é essencialmente semelhante entre indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2. Após a administração de dose oral única de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com pico de concentração plasmática ( $T_{max}$  mediana) ocorrendo em 1 a 2 horas após a administração. A  $C_{max}$  plasmática e a ASC da canagliflozina aumentaram de maneira proporcional à dose de 50 mg a 300 mg. A meia-vida terminal aparente ( $t_{1/2}$ ), expressa como média  $\pm$  desvio padrão, foi  $10,6 \pm 2,13$  horas e  $13,1 \pm 3,28$  horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respectivamente. O estado de equilíbrio foi alcançado depois de 4 a 5 dias de administração de 100 a 300 mg de canagliflozina uma vez ao dia. A canagliflozina não exibe farmacocinética dependente do tempo e se acumulou no plasma até 36% depois de doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

### **Absorção**

A biodisponibilidade oral absoluta da canagliflozina é aproximadamente 65%. A coadministração com uma refeição de alto teor de gordura não teve efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, **Invokana**<sup>TM</sup> pode ser tomado com ou sem alimentos. No entanto, com base no potencial para reduzir as excursões da glicemia pós-prandial devido ao retardo na absorção intestinal da glicose, recomenda-se que **Invokana**<sup>TM</sup> seja tomado, de preferência, antes da primeira refeição do dia.

### **Distribuição**

O volume de distribuição médio da canagliflozina no estado de equilíbrio foi 119 L depois de infusão intravenosa única em indivíduos saudáveis, sugerindo distribuição extensa para os tecidos. A canagliflozina está amplamente ligada às proteínas no plasma (99%), principalmente à albumina. A ligação à proteína é independente das concentrações plasmáticas da canagliflozina. A ligação à proteína não é alterada de forma significativa em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

### **Metabolismo**

A O-glicuronidação é a principal via metabólica de eliminação para a canagliflozina, que sofre, principalmente, glicuronidação pela UGT1A9 e UGT2B4 para dois metabólitos O-glicuronídeos inativos. Foram observadas elevações na ASC de canagliflozina (26% e 18%) em pacientes portando o alelo UGT1A9\*3 e o alelo UGT2B4\*2, respectivamente. Essas elevações na exposição de canagliflozina são não consideradas clinicamente relevantes. O metabolismo da canagliflozina mediado pela CYP3A4 (oxidativo) é mínimo (aproximadamente 7%) em seres humanos.

### **Eliminação**

Após a administração de uma dose oral única de [<sup>14</sup>C]-canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foram recuperados nas fezes como canagliflozina, um metabólito hidroxilado e um metabólito O-glicuronídeo, respectivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, principalmente como metabólitos O-glicuronídeo (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretado na urina como canagliflozina inalterada. A depuração renal para as doses de 100 mg e 300 mg variou de 1,30 a 1,55 mL/min.

A canagliflozina é um medicamento de depuração baixa, com depuração sistêmica média de aproximadamente 192 mL/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

### **Populações especiais**

#### **Insuficiência renal**

Um estudo aberto, de dose única avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em pacientes com graus variáveis de comprometimento renal [classificado usando a fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD)-eTFG] comparado aos indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 3 pacientes com função renal normal (eTFG  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 10 pacientes com insuficiência renal leve (eTFG = 60 a  $< 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 9 pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e 10 pacientes com insuficiência renal grave (eTFG = 15 a  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) assim como 8 indivíduos com doença renal terminal em hemodiálise.

A C<sub>max</sub> da canagliflozina era moderadamente aumentada em 13%, 29% e em 29% em pacientes com falência renal leve, moderada e severa, respectivamente, mas não em pacientes em hemodiálise. Em comparação aos indivíduos saudáveis, a ASC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, mas foi semelhante para pacientes com doença renal terminal e indivíduos saudáveis. A remoção da canagliflozina por hemodiálise foi insignificante.

#### **Insuficiência hepática**

Em relação aos pacientes com função hepática normal, as razões da média geométrica para C<sub>max</sub> e ASC<sub>∞</sub> da canagliflozina foram de 107% e 110%, respectivamente, em pacientes com Child-Pugh classe A (insuficiência hepática leve) e de 96% e 111%, respectivamente, em pacientes com Child-Pugh classe B (insuficiência hepática moderada) após a administração de uma dose única de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Não há experiência clínica em pacientes com

insuficiência hepática Child-Pugh classe C (grave) e, portanto, o uso de **Invokana™** não é recomendado nesta população de pacientes.

#### **Idosos (65 anos de idade ou mais)**

A idade não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, com base em uma análise da farmacocinética da população.

#### **Crianças (menos de 18 anos de idade)**

Não foram conduzidos estudos de caracterização da farmacocinética em pacientes pediátricos.

#### **Outras populações**

Não é necessário ajustar a dose com base no sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal. Estas características não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina baseado na análise da farmacocinética da população.

#### **Dados não clínicos**

Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco particular para seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento. Um estudo em ratos juvenis nos quais foram administradas a canagliflozina a partir do Dia 21 pós-natal até o Dia 90 não demonstrou aumento da sensibilidade comparado aos efeitos observados em ratos adultos.

#### **Carcinogenicidade e mutagenicidade**

A canagliflozina não aumenta a incidência de tumores em camundongos machos e fêmeas de um estudo de dois anos com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg forneceu até 14 vezes a dose clínica de 300 mg com base na exposição da ASC (área sob a curva). A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células de Leydig nos testículos de ratos machos em todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a menor dose de 10 mg/kg é aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg com base na exposição da ASC. As maiores doses de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentou a incidência de feocromocitomas e tumores nos túbulos renais; com base na exposição da ASC, o nível de efeito não observável (NOEL) de 30 mg/kg/dia para feocromocitomas e tumores renais tubulares é aproximadamente 4,5 vezes a exposição dose clínica diária de 300 mg.

Com base em estudos pré-clínicos e clínicos de mecanismos, os tumores de células de Leydig, tumores nos túbulos renais e feocromocitomas são considerados como específicos aos ratos. A indução de tumores nos túbulos renais e feocromocitomas em ratos parece ser causada por má absorção de

carboidratos como uma consequência da atividade inibitória intestinal de SGLT1 de canagliflozina no intestino dos ratos; estudos clínicos de mecanismo não demonstraram má absorção de carboidratos em seres humanos com doses de canagliflozina de até 2 vezes a dose máxima clínica .

Os tumores de células de Leydig estão associados com um aumento do hormônio luteinizante (LH), que é um mecanismo conhecido de formação de tumores de células de Leydig em ratos. Em um estudo clínico de 12 semanas, o LH não estimulado não aumentou em machos tratados com canagliflozina.

A canagliflozina não foi mutagênica com ou sem ativação metabólica no ensaio de Ames. A canagliflozina foi mutagênica no ensaio in vitro de linfoma em camundongo porém não sem ativação metabólica. A canagliflozina não foi mutagênica ou clastogênica em um ensaio in vivo de micronúcleos orais em ratos e um ensaio Comet in vivo oral em ratos.

### **Toxicologia reprodutiva**

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a canagliflozina administrada a ratas fêmeas a partir do Dia 6 de gestação ao Dia 20 da lactação resultou em diminuição dos pesos corporais na prole de machos e fêmeas nas doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposições  $\geq 5,9$  vezes a exposição humana à canagliflozina na dose humana máxima recomendada). A toxicidade materna estava limitada à diminuição do ganho de peso corporal.

### **Fertilidade**

Em estudos com ratos, a canagliflozina não teve efeitos adversos no desenvolvimento embrionário precoce, acasalamento e fertilidade até a dose mais elevada de 100 mg/kg (até 19 vezes a dose clínica de 300 mg com base na exposição ASC).

## **CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à canagliflozina ou aos excipientes da fórmula.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Gerais**

**Invokana<sup>TM</sup>** não foi estudado em pacientes com diabetes tipo 1 e, portanto, não é recomendado para uso nesta população.

**Invokana<sup>TM</sup>** não deve ser usado para o tratamento de cetoacidose diabética ou em pacientes com uma eTFG < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CrCl < 45 mL/min), pois ele não seria efetivo nestas condições.

### **Volume intravascular reduzido**

Devido ao seu mecanismo de ação, **Invokana<sup>TM</sup>** aumenta excreção pela urina da glicose e induz a diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular. Pacientes mais susceptíveis a reações

adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (por exemplo, tontura postural, hipotensão ortostática, ou hipotensão) incluem pacientes fazendo uso de diuréticos de alça, pacientes com insuficiência renal moderada, e pacientes  $\geq 75$  anos de idade.

Em estudos clínicos de **Invokana**<sup>TM</sup>, controlados por placebo, aumentos das reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram mais comuns com a dose de 300 mg e ocorreram com maior frequência nos primeiros três meses. Devido ao volume intravascular reduzido, geralmente pequenos aumentos médios dose-dependentes da creatinina sérica e diminuições concomitantes da taxa de filtração glomerular (eTFG) foram observados nas primeiras seis semanas após o início do tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup>. Em pacientes susceptíveis a maiores reduções no volume intravascular, conforme descrito anteriormente, diminuições maiores na eTFG ( $< 30\%$ ) foram observadas algumas vezes, que posteriormente melhoraram, e raramente foi necessária interrupção do tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup>.

Os pacientes devem ser orientados para relatar os sintomas relacionados ao volume intravascular reduzido. Estas reações adversas levaram, com pouca frequência, à descontinuação de **Invokana**<sup>TM</sup> e foram frequentemente controladas com a modificação do esquema posológico para diminuição da pressão arterial (incluindo os diuréticos), mantendo o tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup>. Em pacientes com depleção do volume, recomenda-se a correção desta condição antes de iniciar o tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup>. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup>. Recomenda-se monitoramento mais frequente da função renal em pacientes com uma eTFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl  $< 60$  mL/min). **Invokana**<sup>TM</sup> não deve ser usado em pacientes com uma eTFG  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl  $< 45$  mL/min).

#### **Hipoglicemia na terapia combinada com outros agentes anti-hiperglicemiantes**

Quando usado isolado ou como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes não associados com hipoglicemia, **Invokana**<sup>TM</sup> mostrou baixa incidência de hipoglicemia. A insulina e os secretagogos de insulina, como a sulfonilureia, sabidamente causam hipoglicemia. Quando **Invokana**<sup>TM</sup> foi usado como terapia combinada com insulina ou um secretagogo de insulina (por exemplo: sulfonilureia) houve aumento da incidência de hipoglicemia em relação ao placebo.

Portanto, para diminuir o risco de hipoglicemia, a redução da dose de insulina ou do secretagogo de insulina deve ser considerada.

#### **Infecções genitais micóticas**

Consistente com o mecanismo de inibição de SGLT2 com excreção aumentada de glicose na urina, foram relatados em estudos clínicos candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens. Homens e mulheres com histórico de infecções micóticas genitais eram mais susceptíveis a desenvolver uma infecção. Balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em homens não

circuncidados; foram relatadas também ocorrências de fimose. Em uma análise combinada de 8 estudos clínicos, 0,2% dos homens se submeteram à circuncisão. A maioria das infecções micóticas genitais foram tratadas com terapias antifúngicas tópicas durante o tratamento com **Invokana™**.

### **Intolerância à lactose**

Os comprimidos revestidos de **Invokana™** apresentam lactose em sua formulação. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp para lactase, ou que apresentam má absorção de glicose-galactose não devem utilizar este medicamento.

### **Exercício físico**

Exercício físico de intensidade moderada e de longa duração é conhecido por aumentar o risco de hipoglicemia e de desidratação em pacientes com diabetes fazendo uso de medicações anti-hiperglicemiantes, especialmente em pacientes mais velhos. Em pacientes com eventos de hipoglicemia, o exercício físico foi eventualmente identificado como um fator de risco associado mas foi relatado com menor frequência em pacientes utilizando **Invokana™** (canagliflozina) quando comparado ao grupo controle.

### **Aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)**

Ocorrem aumentos de LDL-C relacionados à dose com o uso de **Invokana™**.

Deve-se realizar o monitoramento de LDL-C e utilizar um tratamento padrão após o início do uso de **Invokana™**.

### **Gravidez, lactação e fertilidade**

#### **Gravidez**

Não há estudos adequados e controlados em mulheres gestantes. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Durante a gravidez, considerar terapias alternativas apropriadas, especialmente durante o segundo e terceiro trimestres. **Invokana™** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

#### **Lactação**

Os dados de farmacodinâmica/toxicologia disponíveis em animais mostraram excreção da canagliflozina no leite. Não se sabe se canagliflozina é excretada no leite humano. Um risco para o lactente não pode ser excluído. Uma decisão deve ser tomada no sentido de descontinuar a lactação ou

de descontinuar o tratamento com **Invokana™**, levando-se em consideração o benefício da lactação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

### **Fertilidade**

O efeito da canagliflozina sobre a fertilidade não foi estudado em seres humanos. Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais.

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

A canagliflozina não tem influência conhecida sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando **Invokana™** é usado como terapia combinada com insulina ou um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido, como vertigem postural.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Avaliação in vitro das interações**

O metabolismo de canagliflozina ocorre principalmente via conjugação de glucuronídeo pela UDP-glucuronosiltransferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4).

Em estudos in vitro, a canagliflozina não inibiu as enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 do citocromo P450, tão pouco inibiu as enzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações maiores que as terapêuticas. A canagliflozina inibiu fracamente as enzimas CYP3A4 in vitro, entretanto, baseado em um estudo clínico, não foi observada interação clínica relevante. Portanto, não é esperado que a canagliflozina altere a depuração metabólica de medicamentos coadministrados que são metabolizados por essas enzimas.

A canagliflozina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp), e inibe o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína-P com baixa potência.

### **Avaliação in vivo das interações**

Estudos de interação medicamentosa específica foram conduzidos para investigar os efeitos de inibidores ou indutores das enzimas metabolizadoras de medicamentos UGT1A9 e UGT2B4 e transportadores P-gp e MRP2 na farmacocinética da canagliflozina, e também para avaliar os efeitos da canagliflozina na farmacocinética da digoxina, um substrato da P-gp.

### Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

Em estudos clínicos, foram avaliados os efeitos de outros medicamentos sobre a canagliflozina. Ciclosporina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), metformina, e probenecida não apresentam efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de canagliflozina.

Rifampicina: A coadministração com rifampicina, um indutor não seletivo de diversas enzimas UGT e transportadores de medicamentos incluindo UGT1A9, UGT2B4, P-gp e MRP2, diminuiu a exposição à canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia. Se for necessário administrar um indutor combinado destas UGTs e sistemas de transporte de medicamentos [como a rifampicina, fenitoína, barbitúricos, fenobarbital, ritonavir, carbamazepina, efavirenz, Erva de São João (*Hypericum perforatum*)] com **Invokana**<sup>TM</sup>, recomenda-se monitorar a A1C em pacientes recebendo **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg uma vez ao dia, com possível aumento da dose para 300 mg uma vez ao dia, se controle glicêmico adicional por necessário. Em pacientes com eTFG de 45 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl 45 a < 60 mL/min), tomando 100 mg de **Invokana**<sup>TM</sup> e que estão recebendo terapia concomitante com um indutor da enzima UGT e que requerem controle glicêmico adicional, deve ser considerado tratamento com outros anti-hiperglicemiantes.

**Tabela 13: Efeito de medicamentos coadministrados na exposição sistêmica da canagliflozina**

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado <sup>1</sup>	Dose de canagliflozina <sup>1</sup>	Razão da Média Geométrica (Razão Com e Sem o Medicamento Coadministrado) Sem Efeito = 1,0	
			ASC <sup>2</sup> (90% IC)	C <sub>max</sub> (90% IC)
Não é necessário ajustar a dose de <b>Invokana</b> <sup>TM</sup> com:				
ciclosporina	400 mg	300 mg uma vez ao dia por 8 dias	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)
etinilestradiol e levonorgestrel	0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg uma vez ao dia por 6 dias	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)
hidroclorotiazida	25 mg uma vez ao dia por 35 dias	300 mg uma vez ao dia por 7 dias	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)
metformina	2000 mg	300 mg uma vez ao dia por 8 dias	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)
probenecida	500 mg duas vezes ao dia por 3 dias	300 mg uma vez ao dia por 17 dias	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)
rifampicina	600 mg uma vez ao dia por 8 dias	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)

<sup>1</sup> Dose única exceto se indicado de outra forma.

<sup>2</sup> ASC<sub>inf</sub> para medicamentos administrados em dose única e ASC<sub>24h</sub> para medicamentos administrados em doses múltiplas.

### Efeitos da canagliflozina em outros medicamentos

Em estudos sobre interação conduzidos em pacientes saudáveis, a canagliflozina no estado de equilíbrio não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, de contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), gliburida, sinvastatina, paracetamol, hidroclorotiazida ou varfarina.

**Digoxina:** A combinação de 300 mg de canagliflozina uma vez ao dia por 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina seguido de 0,25 mg ao dia por 6 dias resultou em um aumento de 20% na ASC e aumento de 36% na C<sub>max</sub> de digoxina, possivelmente devido a uma interação no nível de P-gp. Os pacientes tratados com digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (por exemplo, digoxina), devem ser monitorados adequadamente.

**Tabela 14: Efeito da canagliflozina na exposição sistêmica de medicamentos coadministrados**

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado	Dose de canagliflozina	Razão da Média Geométrica (Razão Com e Sem o Medicamento Coadministrado) Sem Efeito = 1,0		
				ASC <sup>2</sup> (90% CI)	C <sub>max</sub> (90% CI)
<b>Não é necessário ajustar a dose de Invokana™ na coadministração com:</b>					
digoxina	0,5 mg uma vez ao dia no primeiro dia seguido por 0,25 mg uma vez ao dia por 6 dias	300 mg uma vez ao dia durante 7 dias	digoxina	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)
etinilestradiol e levonorgestrel	0,03 mg de etinil-estradiol e 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg uma vez ao dia durante 6 dias	etinilestradiol	1,07 (0,99; 1,15)	1,22 (1,10; 1,35)
			levonorgestrel	1,06 (1,00; 1,13)	1,22 (1,11; 1,35)
gliburida	1,25 mg	200 mg uma vez ao dia durante 6 dias	gliburida	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)
			3-cis-hidroxi-gliburida	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)
			4-trans-hidroxi-gliburida	1,03 (0,97; 1,09)	0,96 (0,88; 1,04)
hidroclorotiazida	25 mg uma vez ao dia por 35 dias	300 mg uma vez ao dia	hidroclorotiazida	0,99 (0,95;	0,94 (0,87;

		durante 7 dias		1,04)	1,01)
metformina	2000 mg	300 mg uma vez ao dias durante 8 dias	metformina	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)
paracetamol	1000 mg	300 mg duas vezes ao dia durante 25 dias	paracetamol	1,06 <sup>3</sup> (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)
sinvastatina	40 mg	300 mg uma vez ao dia durante 7 dias	sinvastatina	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)
			sinvastatina ácida	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)
varfarina	30 mg	300 mg uma vez ao dia durante 12 dias	(R)-varfarina	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)
			(S)-varfarina	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)
			INR	1,00 (0,98; 1,03)	1,05 (0,99; 1,12)

<sup>1</sup> Dose única exceto se indicado de outra forma.

<sup>2</sup> ASC<sub>inf</sub> para medicamentos administrados como dose única e ASC<sub>24h</sub> para medicamentos administrados como doses múltiplas.

<sup>3</sup> ASC<sub>0-12h</sub>.

### Interferência em testes laboratoriais

#### Teor de 1,5-AG

Aumentos na excreção urinária com o uso de **Invokana™** pode diminuir de forma equivocada os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e tornar as medições de 1,5-AG não confiáveis durante a avaliação do controle glicêmico. Portanto, o teste de 1,5-AG não deve ser utilizado para a avaliação do controle glicêmico em pacientes fazendo uso de canagliflozina. Para mais detalhes, é aconselhável que se entre em contato com o fabricante específico do teste de 1,5-AG.

#### Avaliações laboratoriais de urina

Devido ao seu mecanismo de ação, pacientes fazendo uso de **Invokana™** irão apresentar teste positivo para glicose na urina.

### CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Invokana™** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.**

#### **Aspecto físico**

**Invokana™** 100 mg é um comprimido amarelo em formato de cápsula.

**Invokana™** 300 mg é um comprimido branco em formato de cápsula.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Adultos com 18 anos de idade ou mais**

A dose recomendada de **Invokana™** é de 100 mg ou 300 mg uma vez ao dia. A dose de 300 mg pode ser considerada para pacientes com uma eTFG  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CrCl  $\geq 60$  mL/min), que necessitam de maior controle glicêmico e que apresentam baixo risco de reações adversas associadas ao volume intravascular reduzido com o tratamento com **Invokana™**.

A dose inicial de 100 mg uma vez ao dia deve ser administrada em pacientes fazendo uso de diuréticos de alça e em pacientes  $\geq 75$  anos de idade. Em pacientes com evidência de volume intravascular reduzido, recomenda-se a correção desta condição antes do início do tratamento com **Invokana™**. Para estes pacientes que estão tolerando 100 mg de **Invokana™** e que necessitam de maior controle glicêmico, a dose pode ser aumentada para 300 mg de **Invokana™**.

Quando **Invokana™** é usado como terapia combinada com insulina ou um secretagogo de insulina, como a sulfonilureia, uma dose menor de insulina ou do secretagogo de insulina pode ser considerada para reduzir o risco de hipoglicemia.

#### **Modo de usar**

**Invokana™** deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, de preferência antes da primeira refeição do dia. Os comprimidos devem ser ingeridos por inteiro.

#### **Conduta em caso de esquecimento de dose**

Se houver esquecimento de uma dose, ela deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. No entanto, o dobro da dose não deve ser tomado no mesmo dia.

## Populações especiais

### População pediátrica (< 18 anos de idade)

A segurança e a eficácia de **Invokana**<sup>TM</sup> não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

### Pacientes idosos

Em pacientes com idade de 75 anos ou mais, a dose inicial de **Invokana**<sup>TM</sup> é de 100 mg uma vez ao dia. Deve-se levar em consideração a função renal e o risco de depleção de volume.

### Insuficiência renal

Em pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de 45 a < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CrCl < 60 mL/min), a dose de **Invokana**<sup>TM</sup> é limitada para 100 mg uma vez ao dia. **Invokana**<sup>TM</sup> não deve ser iniciado em pacientes com uma eTFG < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CrCl < 45 mL/min). **Invokana**<sup>TM</sup> deve ser descontinuado quando a eTFG for constantemente < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl < 45 mL/min).

**Invokana**<sup>TM</sup> não deve ser usado em pacientes com uma eTFG < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CrCl < 45 mL/min), pois não seria efetivo nesta população de pacientes.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso da canagliflozina, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com **Invokana**<sup>TM</sup> não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um produto não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

A segurança de **Invokana**<sup>TM</sup> (canagliflozina) foi avaliada em 10285 pacientes com diabetes tipo 2, incluindo 3139 pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e 3506 pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg em nove estudos Fase 3, duplo-cegos e controlados.

As análises de segurança foram conduzidas em pacientes que receberam **Invokana**<sup>TM</sup> em monoterapia ou como terapia combinada com outros agentes anti-hiperglicemiantes. **Invokana**<sup>TM</sup> foi avaliado como monoterapia em um estudo controlado por placebo, de 26 semanas de duração, o qual incluiu um subestudo de tratamento ativo em pacientes com hiperglicemia mais grave [A1C > 10 e ≤ 12%]. Cinco estudos controlados por placebo ou por ativo investigaram **Invokana**<sup>TM</sup> como terapia combinada com

outros agentes anti-hiperglicemiantes: dois com metformina (26 semanas e 52 semanas), dois com metformina e sulfonilureia (26 semanas e 52 semanas) e um com metformina e pioglitazona (26 semanas). Dois estudos controlados por placebo investigaram o uso de **Invokana**<sup>TM</sup> combinado com o esquema atual de tratamento do diabetes, um em pacientes mais velhos e um em pacientes com insuficiência renal moderada. Um estudo cardiovascular em andamento tem sido conduzido em pacientes com diabetes tipo 2; análises de segurança foram conduzidas para investigar **Invokana**<sup>TM</sup> como terapia combinada com sulfonilureia e com insulina.

A avaliação primária da segurança e da tolerabilidade foi conduzida em uma análise agrupada (N=2313) de quatro estudos clínicos controlados por placebo de 26 semanas (monoterapia e terapia combinada com metformina, metformina e sulfonilureia e metformina e pioglitazona), as reações adversas mais comumente relatadas durante o tratamento ( $\geq 5\%$ ) foram candidíase vulvovaginal, infecção do trato urinário, e poliúria ou polaciúria. Nestes estudos, as reações adversas que levaram à descontinuação de  $\geq 0,5\%$  de todos os pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> foram candidíase vulvovaginal (0,7% do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% do sexo masculino). Análises adicionais de segurança (incluindo dados de longo prazo) do programa inteiro da canagliflozina (estudos controlados por placebo e por ativo) foram conduzidas para avaliar os eventos adversos relatados a fim de identificar as reações adversas.

A Tabela 15 apresenta uma lista das reações adversas relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> nos quatro estudos clínicos controlados com placebo, de 6 semanas, agrupados (N=2313).

**Tabela 15. Reações adversas de quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo, agrupados<sup>1</sup> relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup>**

Classe de Sistema Orgânico Reação Adversa	<b>Invokana</b> <sup>TM</sup> 100 mg N=833 %	<b>Invokana</b> <sup>TM</sup> 300 mg N=834 %	Placebo N=646 %
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>			
Constipação	15 (1,8)	19 (2,3)	6 (0,9)
Náusea	18 (2,2)	19 (2,3)	10 (1,5)
Sede <sup>2</sup>	23 (2,8)	19 (2,3)	1 (0,2)
<b>Distúrbios Renais e Urinários</b>			
Poliúria ou polaciúria <sup>3</sup>	44 (5,3)	38 (4,6)	5 (0,8)
Infecção do trato urinário <sup>4</sup>	49 (5,9)	36 (4,3)	26 (4,0)
<b>Distúrbios do Sistema Reprodutivo e de Mamas</b>			
Balanite ou balanopostite <sup>5</sup>	17 (4,2)	15 (3,7)	2 (0,6)
Candidíase vulvovaginal <sup>6</sup>	44 (10,4)	49 (11,4)	10 (3,2)

<sup>1</sup> Inclui monoterapia e terapia combinada com metformina, metformina e sulfonilureia e metformina e

pioglitazona.

<sup>2</sup> Sede inclui os termos Sede (1,3%, 1,9%, 0,2%) com incidências para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente, e inclui também os termos boca seca e polidipsia com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento.

<sup>3</sup> Poliúria ou poliaciúria inclui os termos poliúria (0,7%, 1,4%, 0,0%) e polaciúria (4,2%, 3,1%, 0,6%) com incidências para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente e inclui, também, os termos aumento do débito urinário, urgência miccional e noctúria com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento.

<sup>4</sup> Infecção do trato urinário inclui o termo infecção do trato urinário (5,5%, 4,1%, 4,0%) com incidências para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente e inclui, também, os termos cistite, infecção renal e urosepse com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento. Não houve desequilíbrio entre **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo para infecção renal ou urosepse.

<sup>5</sup> Balanite ou balanopostite inclui os termos balanite (2,2%, 1,7%, 0,0%) e balanopostite (1,0%, 0,7%, 0,3%) com incidências para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente, e inclui também os termos balanite por Candida e infecção genital fúngica com incidências < 1% em qualquer grupo de tratamento.

<sup>6</sup> Candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal (1,6%, 2,8%, 1,0%), infecção micótica vulvovaginal (5,9%, 5,3%, 1,3%), vulvovaginite (1,9%, 1,6%, 0,0%) e infecção vaginal (1,2%, 1,6%, 0,6%) com incidências para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente e inclui, também, vulvite e infecção fúngica genital com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento.

Outras reações adversas em estudos clínicos de **Invokana**<sup>TM</sup> que ocorreram em taxa < 2% em estudos controlados com placebo foram reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (vertigem postural, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope), erupção cutânea, e urticária.

## Descrição das reações adversas selecionadas

### Volume intravascular reduzido

Na análise agrupada dos estudos de 26 semanas, controlados por placebo, a incidência de todas as reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (por exemplo, vertigem postural, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi 1,2% para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, 1,3% para **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup> nos dois estudos controlados por ativo foi semelhante aos comparadores.

No estudo de desfecho cardiovascular, em que os pacientes eram, geralmente, idosos e com maior prevalência de comorbidades, as incidências de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram 2,8% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, 4,6% com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, e 1,9% com placebo.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, uma análise agrupada maior (N=9439) de pacientes de oito estudos Fase 3 controlados, incluindo ambas as doses de **Invokana**<sup>TM</sup>, foi conduzida.

Nesta análise agrupada, os pacientes tratados com diurético de alça, pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (CrCl 30 a < 60 mL/min), e pacientes com idade de 75 anos ou mais tiveram incidências mais altas destas reações adversas. Para os pacientes tratados com

diuréticos de alça, as incidências foram 3,2% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e 8,8% com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, comparado a 4,7% no grupo controle. Para pacientes com uma eTFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl 30 < 60 mL/min) na linha de base, as incidências foram 4,8% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e 8,1% com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg comparado a 2,6% no grupo controle. Em pacientes com idade de 75 anos ou mais, as incidências foram 4,9% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e 8,7% com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg comparado a 2,6% no grupo controle.

No estudo de desfecho cardiovascular e na análise agrupada mais ampla, as descontinuações devido às reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido não sofreram aumento com o uso de **Invokana**<sup>TM</sup>.

### **Hipoglicemia na terapia combinada com insulina ou secretagogos de insulina**

A frequência de hipoglicemia foi baixa (< 6%) entre os grupos de tratamento quando usada em monoterapia ou com um complemento aos agentes anti-hiperglicêmicos não associados à hipoglicemia. Quando **Invokana**<sup>TM</sup> foi usado como terapia combinada com insulina ou sulfonilureia, hipoglicemia foram relatadas mais frequentemente, o que é consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina ou a um secretagogo de insulina (como sulfonilureia). No subestudo de 18 semanas em que **Invokana**<sup>TM</sup> foi adicionada ao tratamento com insulina, hipoglicemia foi observada em 49,3%, 48,2%, e 36,8% dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente e hipoglicemia grave ocorreu em 1,8%, 2,7%, 2,5% dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente. Quando **Invokana**<sup>TM</sup> foi adicionada ao tratamento com sulfonilureia, foi observada hipoglicemia em 4,1%, 12,5%, e 5,8% dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente.

### **Infecções micóticas genitais**

Candidíase vulvovaginal (incluindo vulvovaginite e infecções micóticas vulvovaginais) foi relatada em 10,4% e 11,4% das mulheres tratadas com 100 mg de **Invokana**<sup>TM</sup> e com 300 mg de **Invokana**<sup>TM</sup>, respectivamente, comparado com 3,2% das mulheres no grupo placebo.

A maioria dos relatos de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre as pacientes mulheres fazendo uso de **Invokana**<sup>TM</sup>, 2,3% apresentaram mais de uma infecção. No geral, 0,7% de todas as mulheres descontinuíaram o uso de **Invokana**<sup>TM</sup> devido à candidíase vulvovaginal.

Balanite por Cândida ou balanopostite foi relatada em 4,2% e 3,7% dos homens tratados com 100 mg de **Invokana**<sup>TM</sup> e com 300 mg de **Invokana**<sup>TM</sup>, respectivamente, comparado com 0,6% em homens tratados com placebo. Entre os homens fazendo uso de **Invokana**<sup>TM</sup>, 0,9% apresentaram mais de uma infecção. No geral, 0,5% dos pacientes homens descontinuíaram o uso de **Invokana**<sup>TM</sup> devido a

balanite por *Cândida* ou balanopostite. Foi relatada fimose em 0,3% dos homens não circuncidados em uma análise agrupada de 8 estudos clínicos. Em uma análise agrupada, também foi relatada circuncisão em 0,2% dos pacientes homens tratados com canagliflozina.

### **Infecções do trato urinário**

Infecções do trato urinário foram mais frequentemente relatadas para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e 300 mg (5,95 versus 4,3%, respectivamente) comparado com 4,0% com placebo. A maioria das infecções foram de intensidade leve a moderada sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Os pacientes respondiam ao tratamento padrão enquanto continuavam o tratamento com canagliflozina. A incidência de infecções recorrentes não foi aumentada com canagliflozina.

### **Fratura óssea**

Em um estudo cardiovascular de 4237 pacientes com doença cardiovascular conhecida ou de alto risco, as taxas de incidência de fratura óssea foram de 16,3, 16,4 e 10,8 por 1000 pacientes-ano de exposição a **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e placebo, respectivamente, com o desequilíbrio da fratura ocorrendo inicialmente nas primeiras 26 semanas de tratamento. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com **Invokana**<sup>TM</sup>, que envolveram uma população geral com diabetes de aproximadamente 5800 pacientes, não foi observada diferença no risco de fratura em relação ao controle. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou de maneira adversa a densidade mineral óssea.

### **Exames de laboratório**

Valores laboratoriais, descritos a seguir, são derivados da análise agrupada de estudos clínicos de 26 semanas, controlados por placebo, exceto se indicado de outra forma.

### **Aumentos do potássio sérico**

Mudanças percentuais médias a partir da linha de base no potássio sanguíneo foram de 0,5% e 1,0% para 100 mg e 300 mg de **Invokana**<sup>TM</sup>, respectivamente. Episódios de potássio sérico elevado (> 5,4 mEq/L e 15% acima da linha de base) foram observados em 4,4% dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, 7,0% dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e 4,8% dos pacientes tratados com placebo. Em geral, as elevações foram médias (< 6,5 mEq/L), transitórias, e não necessitaram de tratamento específico.

### **Aumentos da creatinina sérica e do nitrogênio ureico no sangue (BUN)**

As alterações percentuais médias da creatinina, a partir da linha de base, com reduções proporcionais na eTFG, foram de 2,8% e 4,0% para 100 mg e 300 mg de **Invokana**<sup>TM</sup>, respectivamente, comparado a 1,5% para o placebo. As alterações percentuais médias do nitrogênio ureico no sangue, a partir da linha

de base, foram de 17,1% e 18,0% para 100 mg e 300 mg de **Invokana**<sup>TM</sup>, respectivamente, comparado a 2,7% para o placebo. Essas alterações foram geralmente observadas nas seis primeiras semanas após o início do tratamento. Posteriormente, as concentrações séricas de creatinina tenderam gradualmente para a linha de base e os níveis de nitrogênio ureico no sangue permanecem estáveis.

A proporção de pacientes com reduções maiores da eTFG (> 30%) da linha de base, ocorrendo a qualquer momento durante o tratamento, foi 2,0% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e 4,1% com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg comparado a 2,1% com placebo. Estas diminuições na eTFG foram frequentemente transitórias, com um número menor de pacientes com este nível de redução no desfecho do estudo, ocorrendo em 0,7% dos pacientes com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, 1,4% dos pacientes com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e 0,5% dos pacientes tratados com placebo.

Após a descontinuação do tratamento com **Invokana**<sup>TM</sup>, estas alterações nos resultados de laboratório melhoraram ou retornaram ao valor de base.

#### **Alterações de lipídios**

As alterações percentuais médias a partir da linha de base relativa ao placebo para o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foram 4,4 mg/dL (4,5%) e 8,2 mg/dL (8,0%) com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, respectivamente. Foram observados aumentos menores no colesterol total de 2,5% e 4,3% relativos ao placebo para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, respectivamente. Aumentos no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foram de 5,4% e 6,3% relativos ao placebo para **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, respectivamente. Aumentos no colesterol não HDL em relação ao placebo foram de 1,5% e 3,6% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, respectivamente. As relações de LDL-C/HDL não foram alteradas com nenhuma das doses de **Invokana**<sup>TM</sup> comparadas ao placebo. As concentrações de ApoB e número de partícula de LDL-C (avaliadas em dois estudos) e colesterol que não HDL aumentaram em uma extensão menor comparado às alterações de LDL-C.

#### **Aumentos da hemoglobina**

As alterações médias (alterações percentuais) a partir da linha de base nas concentrações de hemoglobina foram 4,7 g/L (3,5%) com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, 5,1 g/L (3,8%) com **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, e -1,8 g/L (-1,1%) com placebo.

Aumentos pequenos proporcionados na variação percentual média da linha de base foram observados nos eritrócitos e hematócrito. No final do tratamento, 4,0%, 2,7% e 0,8% dos pacientes tratados com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, e placebo, respectivamente, apresentaram níveis de hemoglobina acima do limite superior do normal.

#### **Aumentos no fosfato sérico**

Foram observados aumentos relacionados à dose nos níveis de fosfato sérico com **Invokana**<sup>TM</sup>. No combinado de quatro estudos clínicos controlados por placebo, as alterações médias nos níveis plasmáticos de fosfato sérico foram 3,6% e 5,1% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg, respectivamente, comparado a 1,5% com placebo. Episódios de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/L e 25% acima da linha de base) foram observados em 0,6% e 1,6% dos pacientes tratados com 100 mg e 300 mg de **Invokana**<sup>TM</sup>, respectivamente, comparado com 1,3% dos pacientes tratados com placebo.

#### **Diminuições do urato sérico**

Diminuição moderada na variação percentual média do urato sérico da linha de base foram observadas nos grupos **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg e 300 mg (-10,1% e -10,6%, respectivamente) comparado com placebo, onde foi observado um ligeiro aumento da linha de base (1,9%). Nos grupos **Invokana**<sup>TM</sup> as diminuições do urato sérico foram máximas ou próximas do máximo até a Semana 6 e foram mantidas com a administração. Um aumento transitório da excreção de ácido úrico na urina foi observado, mas não foi persistente. Em uma análise agrupada (N=9439) de pacientes de oito estudos Fase 3 controlados, incluindo ambas as doses de **Invokana**<sup>TM</sup>, não houve aumento de eventos de nefrolitíase.

#### **Segurança cardiovascular**

Uma meta-análise prospectiva, pré-especificada, de eventos cardiovasculares independentemente avaliados de estudos clínicos Fase 2 e 3 em 9632 pacientes com diabetes tipo 2, incluindo 4327 pacientes que estavam participando de um estudo cardiovascular em andamento (pacientes com doença cardiovascular ou sob risco alto para doença cardiovascular), foi conduzida. A razão de risco para o desfecho primário (tempo para o evento múltiplo de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal, infarto do miocárdio não fatal, e angina instável exigindo hospitalização) para **Invokana**<sup>TM</sup> (ambas as doses agrupadas) versus comparadores ativos e placebo combinados foi 0,91 (95% IC: 0,68, 1,22). As razões de risco para as doses de 100 mg e 300 mg foram semelhantes. Portanto, não houve evidência de aumento do risco cardiovascular com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg ou **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg em relação aos comparadores.

#### **Reações adversas em populações específicas**

##### **Pacientes idosos**

O perfil de segurança em pacientes idosos foi geralmente consistente com aquele para pacientes mais jovens. Pacientes  $\geq 75$  anos de idade apresentaram maior incidência de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (tais como tontura postural, hipotensão ortostática, hipotensão) com incidências de 4,9%, 8,7% e 2,6% com **Invokana**<sup>TM</sup> 100 mg, **Invokana**<sup>TM</sup> 300 mg e grupo controle,

respectivamente. Foram relatadas reduções na eTFG (-3,6% e -5,2%) com 100 mg e 300 mg de **Invokana™**, respectivamente, comparado com o grupo controle (-3,0%).

#### **Pacientes com eTFG 45 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl 45 a < 60 ml/min)**

Em uma análise de pacientes com uma eTFG 45 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl 45 a < 60 ml/min) na linha de base, as incidências de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram 4,6% com **Invokana™** 100 mg e 7,1% com **Invokana™** 300 mg relativo a 3,4% com placebo. Os níveis de creatinina sérica aumentaram em 4,9% e 7,3% para **Invokana™** 100 mg e 300 mg, respectivamente, relativo a 0,2% com placebo. Os níveis de nitrogênio ureico no sangue em 13,2% e 13,6% para **Invokana™** 100 mg e 300 mg, respectivamente, relativo a 0,7% com placebo. A proporção de pacientes com maiores reduções em eTFG (> 30%) em qualquer momento durante o tratamento foi 6,1%, 10,4% e 4,3% com **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg e placebo, respectivamente. No desfecho do estudo, 2,3% dos pacientes tratados com **Invokana™** 100 mg, 4,3% com **Invokana™** 300 mg e 3,5% com placebo apresentaram tais reduções.

As incidências de potássio sérico elevado (> 5,4 mEq/L e 15% acima da linha de base) foram 5,2% com **Invokana™** 100 mg, 9,1% com **Invokana™** 300 mg, e 5,5% com placebo. Foram observadas, raramente, elevações mais severas em pacientes com insuficiência renal moderada que apresentavam anteriormente concentrações de potássio elevadas e/ou que faziam uso de múltiplos medicamentos que reduzem a excreção de potássio, tais como diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Em geral, as elevações foram transitórias e não necessitaram de tratamento específico.

Os níveis de fosfato sérico aumentaram em 3,3% e 4,2% para **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg, respectivamente, comparado a 1,1% para o placebo. As incidências de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/L e 25% acima da linha de base) foram de 1,4% com **Invokana™** 100 mg, 1,3% com **Invokana™** 300 mg e 0,4% com placebo. Em geral, as elevações foram transitórias e não necessitaram de tratamento específico.

**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.**

#### **SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

Doses únicas de até 1600 mg de **Invokana™** em indivíduos saudáveis e **Invokana™** 300 mg duas vezes ao dia durante 12 semanas em pacientes com diabetes tipo 2 foram bem toleradas.

### **Tratamento**

Na ocorrência de uma superdose, é razoável empregar as medidas de suporte usuais, como remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico e tratamento de suporte orientado pelo estado clínico do paciente. A remoção da canagliflozina foi insignificante durante sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é esperado que a canagliflozina seja dialisável por diálise peritoneal.

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

**DIZERES LEGAIS – EMBALAGEM SECUNDÁRIA LATINA/ITÁLIA**

**DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1236.3408

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA

Embalado por:

Janssen Cilag Spa.

Borgo San Michele – Latina – Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

™Marca de Ind. e Com.

Licenciado da Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

SAC 0800 7011851

[www.janssen.com.br](http://www.janssen.com.br)

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/09/2014.**



**DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1236.3408

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA

Embalado (emb. primária) por:

Janssen Cilag Spa.

Borgo San Michele – Latina – Itália

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

™Marca de Ind. e Com.

Licenciado da Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

SAC 0800 7011851

[www.janssen.com.br](http://www.janssen.com.br)

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/09/2014.**





Bristol-Myers Squibb

**forxiga**<sup>®</sup>

dapagliflozina

## APRESENTAÇÕES

FORXIGA (dapagliflozina) é apresentado na forma farmacêutica de:  
Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 30 comprimidos.  
Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 14 ou 30 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

FORXIGA 5 mg: cada comprimido revestido contém 6,15 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

FORXIGA 10 mg: cada comprimido revestido contém 12,30 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose anidra, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico amarelo.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Monoterapia:** FORXIGA é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

**Combinação:** FORXIGA é indicado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, para melhora do controle glicêmico, em combinação com metformina, uma tiazolidinediona, uma sulfonilureia ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.

**Combinação inicial:** FORXIGA é indicado como terapia de combinação inicial com metformina, como adjuvante à dieta e prática de exercícios, para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando ambas as terapias com dapagliflozina e metformina são apropriadas.

FORXIGA não é indicado para uso por pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

FORXIGA não deve ser utilizado para o tratamento de cetoacidose diabética.

FORXIGA não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular estimada [[TFGe] persistentemente < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> calculada pela fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal [MDRD, da sigla em inglês] ou depuração de creatinina [ClCr] persistentemente < 60 mL/min calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou doença renal em fase terminal (ESRD, da sigla em inglês).

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

FORXIGA foi estudado em monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, glimepirida ou insulina. Um total de 5693 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram tratados em 11 estudos clínicos duplo-cego, controlados conduzidos para avaliar a segurança e eficácia glicêmica de FORXIGA. 3939 pacientes nesses estudos foram tratados com FORXIGA. Dez estudos tiveram duração de tratamento de 24 semanas e um estudo teve 52 semanas. Dos dez estudos de 24 semanas, 5 tiveram extensões de longo prazo, variando de 24 a 156 semanas (até uma duração total de 208 semanas de estudo). Nos 11 estudos clínicos, a idade média foi de 56 anos (18-92), e a duração média do diabetes variou de 1,4 a 16,9 anos. Cinquenta e um por cento (51%) dos pacientes eram homens, 84% eram brancos, 10% eram asiáticos, 3% eram negros e 3% eram de outros grupos raciais. Oitenta por cento (80%) dos pacientes tinham índice de massa corporal (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. FORXIGA também foi estudado em pacientes com insuficiência renal leve (51% da população estudada) a moderada (12% da população estudada).

O tratamento com FORXIGA em monoterapia e em combinação com metformina, glimepirida, pioglitazona ou insulina proporcionou melhoras clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na alteração média em relação ao basal na semana 24 da hemoglobina A1c (HbA1c), glicose plasmática em jejum (GPJ) e glicose pós-prandial de 2 horas (GPP) (quando medida) em comparação ao controle. Esses efeitos glicêmicos clinicamente relevantes foram mantidos nas extensões de longo prazo de até 208 semanas. Foram observadas reduções na HbA1c em todos os subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, duração da doença e IMC basal. Adicionalmente, na semana 24, foram observadas reduções clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nas alterações médias em relação ao basal do peso corporal nos tratamentos combinados com FORXIGA quando comparado ao controle. As reduções de peso corporal se mantiveram nas extensões de longo prazo de até 208 semanas. Em um estudo clínico dedicado, a redução de peso foi atribuída principalmente a uma redução da massa de gordura corporal medida por absorptometria radiológica de dupla energia (DXA). Em dois estudos de FORXIGA 10 mg em pacientes com diabetes tipo 2 e com doença cardiovascular, houve melhora estatisticamente significativa na HbA1c e na redução do peso corporal e da pressão arterial sistólica na posição sentado na semana 24 em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com pacientes tratados com placebo, e foram sustentadas até a semana 104.

FORXIGA foi avaliado na dose de 10 mg uma vez ao dia em 9 dos 11 estudos duplo-cego. As doses de dapagliflozina 2,5 mg e FORXIGA 5 mg também foram avaliadas em alguns desses estudos; a dose 2,5 mg não foi consistentemente efetiva para o controle glicêmico e 10 mg apresentou eficácia numérica melhor e segurança comparável a FORXIGA 5 mg.

- **Monoterapia**

Um total de 840 pacientes nunca tratados para diabetes tipo 2 e inadequadamente controlada participou de dois estudos placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com FORXIGA.

Em um estudo de monoterapia, um total de 558 pacientes nunca tratados para diabetes e inadequadamente controlada participou de um estudo de 24 semanas com um período de extensão de 78 semanas, controlado e cego. Após um período introdutório de 2 semanas com placebo, dieta e exercícios, 485 pacientes com HbA1c  $\geq 7\%$  e  $\leq 10\%$  foram randomizados à dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg uma vez ao dia, pela manhã (coort principal) ou noite, ou placebo apenas pela manhã.

Na semana 24, o tratamento com FORXIGA 10 mg uma vez ao dia pela manhã proporcionou melhora significativa na HbA1c e glicemia de jejum em comparação com placebo (ver Tabela 1, Figura 1). No geral, a administração noturna de FORXIGA apresentou um perfil de segurança e eficácia comparável à administração de FORXIGA pela manhã. A alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c e glicemia de jejum foram de -0,61% e -27,0 mg/dL, respectivamente, na semana 102 no grupo que recebeu o tratamento uma vez ao dia pela manhã com FORXIGA 10 mg, e -0,17% e -6,9 mg/dL, respectivamente, para pacientes tratados com placebo com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se os dados após o resgate.

A proporção de pacientes no coorte principal que foram resgatados ou descontinuados por ausência de controle glicêmico na semana 24 (ajustado para HbA1c basal) foi mais alta para o placebo (12,0%) do que para FORXIGA 10 mg (0,0%). Na semana 102 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo (44,0%) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (35,0%).

**Tabela 1: Resultados na semana 24 (LOCF\*) em um estudo placebo-controlado de monoterapia com FORXIGA em pacientes com diabetes tipo 2 (coorte principal – doses pela manhã)**

<b>Parâmetro de eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg N=70<sup>†</sup></b>	<b>Placebo N=75<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (média)	8,01	7,79
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,89	-0,23
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,66 <sup>§</sup> (-0,96; -0,36)	
Porcentagem de pacientes que atingiu HbA1c <7% ajustada para o basal	50,8% <sup>¶</sup>	31,6%
Alteração em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,04 <sup>¶</sup> (N=14)	0,19 (N=5)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>		
Basal (média)	166,6	159,9
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-28,8	-4,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-24,7 <sup>§</sup> (-35,7; -13,6)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Basal (média)	94,13	88,77
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-3,16	-2,19
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

\* LOCF: última observação (antes do resgate dos pacientes) levada adiante.

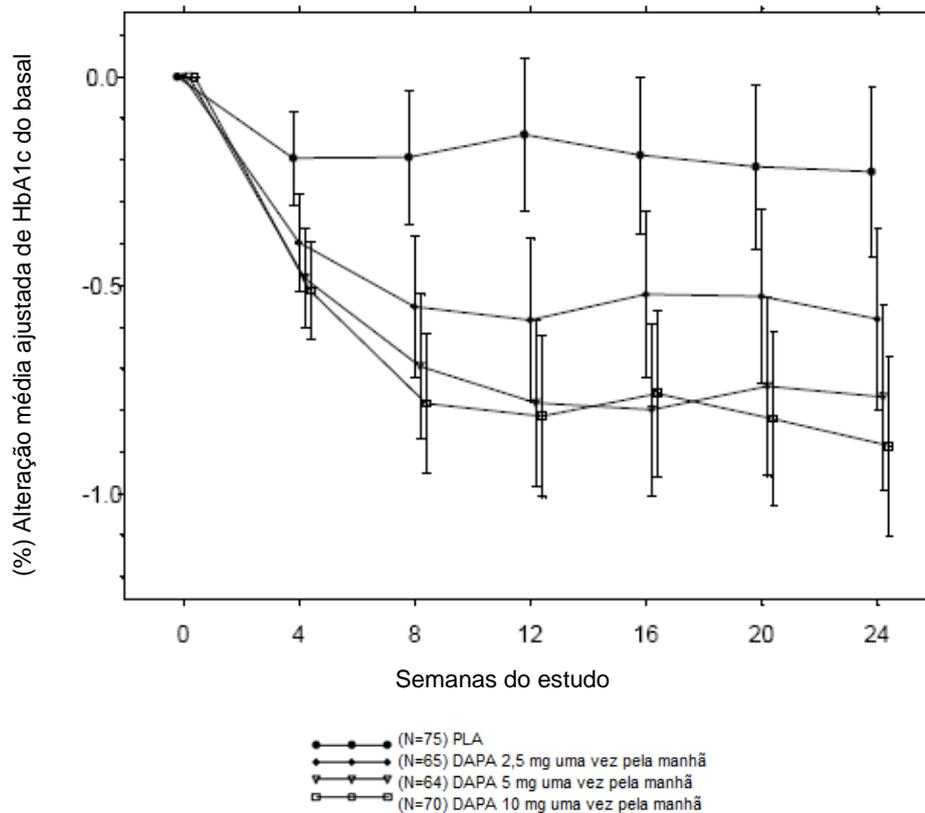
<sup>†</sup> Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

<sup>‡</sup> Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

<sup>§</sup> valor de p <0,0001 versus placebo.

<sup>¶</sup> Não avaliado para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial para desfechos secundários.

**Figura 1: Média ajustada em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) de HbA1c (%) em um estudo placebo-controlado de FORXIGA como monoterapia de 24 semanas em pacientes com diabetes tipo 2 (Grupo 1 – doses pela manhã)**



Barras de erros representam 95% do intervalo de confiança para a alteração de média ajustada do valor basal.

Outro estudo de monoterapia com duração de 24 semanas que avaliou dapagliflozina 1 mg, 2,5 mg, e FORXIGA 5 mg versus placebo também mostrou melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa nos parâmetros glicêmicos e peso corporal.

- **Terapia de combinação**

FORXIGA foi estudado em combinação ao tratamento já iniciado com metformina, sulfonilureias (glimepirida), tiazolidinedionas (pioglitazona) e insulina (com ou sem outras terapias antidiabéticas).

#### **Terapia de combinação à metformina**

Foram conduzidos quatro estudos de combinação com metformina. Dois estudos avaliaram FORXIGA em combinação com a metformina como terapia de combinação inicial, um estudo avaliou o efeito de FORXIGA adicionado à metformina em pacientes já recebendo metformina e um estudo avaliou o efeito de FORXIGA em combinação com a metformina versus sulfonilureia em combinação com metformina.

#### **Terapia de combinação inicial com metformina**

Um total de 1241 pacientes nunca tratados para diabetes tipo 2, inadequadamente controlada ( $HbA1c \geq 7,5\%$  e  $\leq 12\%$ ), participou de dois estudos com controle ativo com duração de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança da terapia de combinação inicial com FORXIGA 5 mg ou 10 mg e metformina em formulação de liberação prolongada (XR).

Em um estudo, 638 pacientes foram randomizados a um de três braços de tratamento após um período introdutório de uma semana: FORXIGA 10 mg mais metformina XR (até 2000 mg por dia), FORXIGA 10 mg mais placebo ou metformina XR (até 2000 mg por dia) mais placebo. A dose de metformina XR foi titulada semanalmente com aumento de 500 mg, de acordo com a tolerância, com uma dose média atingida de 2000 mg.

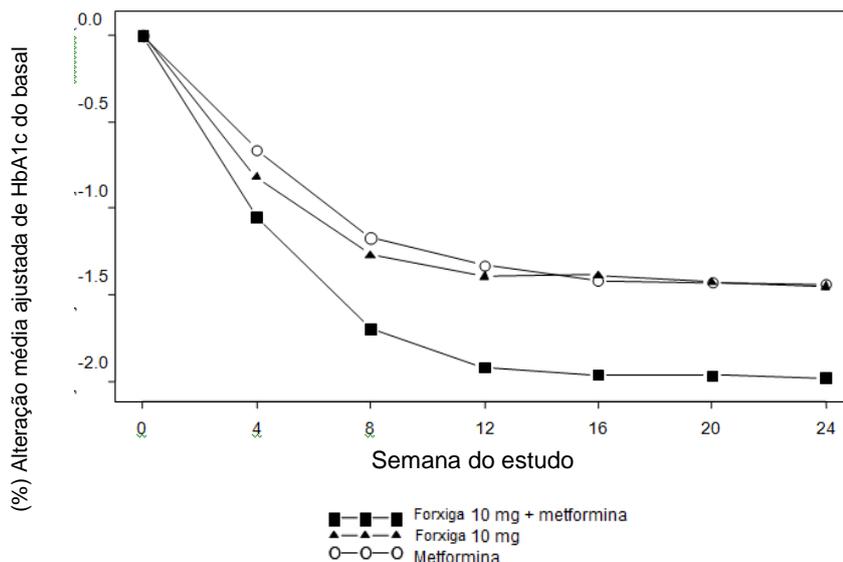
O tratamento de combinação de FORXIGA 10 mg com metformina XR forneceu melhorias significativas na HbA1c e glicemia de jejum em comparação a qualquer um dos tratamentos de monoterapia e reduções significativas no peso corporal em comparação com metformina XR sozinha (ver Tabela 2 e Figuras 2 e 3). FORXIGA 10 mg como monoterapia também proporcionou melhoria significativa na glicemia de jejum e redução de peso corporal em comparação a metformina XR sozinha e foi não inferior à monoterapia com metformina XR na redução da HbA1c. A proporção de pacientes que foram resgatados ou descontinuados por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas (ajustada para HbA1c basal) foi mais alta no tratamento com metformina XR mais placebo (13,5%) do que com FORXIGA 10 mg mais placebo e FORXIGA 10 mg mais metformina XR (7,8% e 1,4%, respectivamente).

**Tabela 2: Resultados na semana 24 (LOCF\*) de um estudo ativo-controlado da terapia de combinação inicial com FORXIGA com metformina XR**

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + metformina XR N=211 <sup>†</sup>	FORXIGA 10 mg N=219 <sup>†</sup>	metformina XR N=208 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Basal (média)	9,10	9,03	9,03
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,98	-1,45	-1,44
Diferença em relação à FORXIGA (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,53 <sup>§</sup> (-0,74; -0,32)		
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,54 <sup>§</sup> (-0,75; -0,33)	-0,01 <sup>¶</sup> (-0,22; 0,20)	
Porcentagem de pacientes que atingiram HbA1c <7% ajustada para o basal	46,6% <sup>#</sup>	31,7%	35,2%
Alteração em relação ao basal in HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,59 <sup>#</sup>	-2,14	-2,05
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>			
Basal (média)	189,6	197,5	189,9
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-60,4	-46,4	-34,8
Diferença em relação ao FORXIGA (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-13,9 <sup>§</sup> (-20,9; -7,0)		
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-25,5 <sup>§</sup> (-32,6; -18,5)	-11,6 <sup>#</sup> (-18,6; -4,6)	
<b>Peso Corporal (kg)</b>			
Basal (média)	88,56	88,53	87,24
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-3,33	-2,73	-1,36
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,97 <sup>§</sup> (-2,64; -1,30)	-1,37 <sup>§</sup> (-2,03; -0,71)	

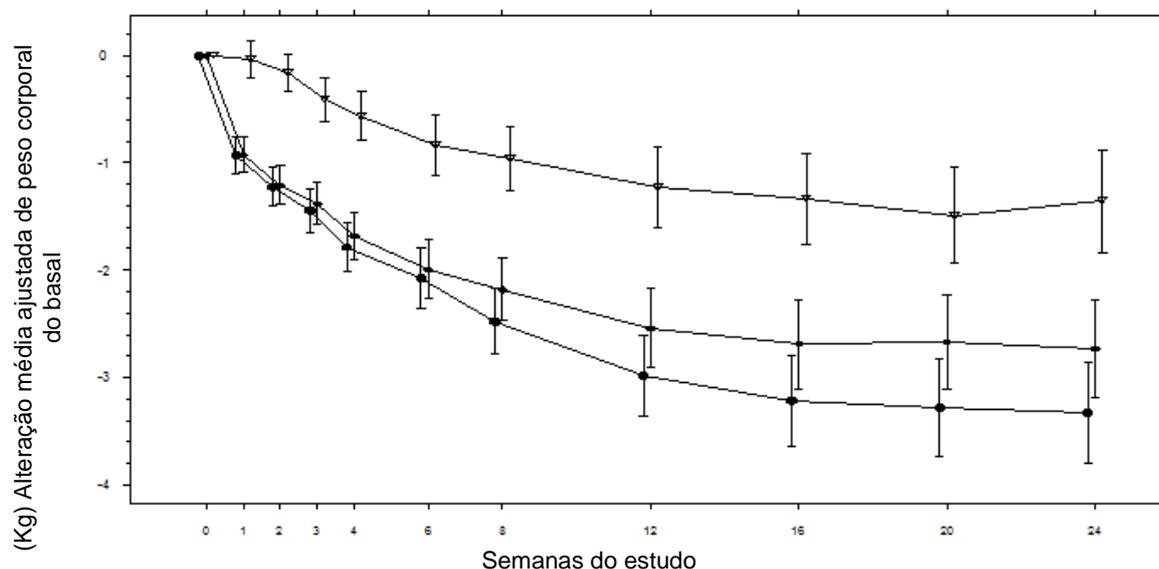
- \* LOCF: última observação (antes do resgate para pacientes resgatados) levada adiante.
- † Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.
- ‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.
- § valor de  $p < 0,0001$ .
- ¶ Não inferior versus metformina XR.
- # valor de  $p < 0,05$ .

**Figura 2:** Alteração média ajustada em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF<sup>a</sup>) na HbA1c (%) em um estudo de 24 semanas ativo-controlado de terapia de combinação inicial de FORXIGA com metformina XR



Valores no gráfico representam médias ajustadas e IC 95% baseados no modelo ANCOVA usando dados LOCF (última observação – antes do resgate de sujeitos– levados adiante)

**Figura 3: Média ajustada de alteração em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF<sup>a</sup>) no peso corporal total (kg) em um estudo ativo-controlado de dapagliflozina de 24 semanas como terapia de combinação inicial com metformina XR**



<sup>a</sup>LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

Barras de erros representam 95% do intervalo de confiança para a alteração de média ajustada a partir do

Outro estudo de 24 semanas avaliando FORXIGA 5 mg mais metformina XR mostrou melhoras clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nos parâmetros glicêmicos versus monoterapia com FORXIGA 5 mg e monoterapia com metformina XR.

### Combinação à metformina

Um total de 546 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7\%$  e  $\leq 10\%$ ) participaram de um estudo placebo-controlado de 24 semanas com um período de extensão de 78 semanas controlado e cego para avaliar FORXIGA em combinação com metformina. Os pacientes que usavam metformina na dose de pelo menos 1500 mg por dia foram randomizados após completarem um período introdutório de 2 semanas simples-cego com placebo. Após o período introdutório, os pacientes elegíveis foram randomizados com dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg ou placebo em combinação a suas doses atuais de metformina.

Como tratamento de combinação com metformina, FORXIGA 10 mg proporcionou melhoras significativas na HbA1c e na glicemia de jejum, e redução significativa do peso corporal em comparação com placebo na semana 24 (ver Tabela 3). Na semana 102, a alteração média ajustada em relação ao basal na HbA1c (ver Figura 4), glicemia de jejum e peso corporal foi  $-0,78\%$ ,  $-24,5$  mg/dL e  $-2,81$  kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais metformina e  $0,02\%$ ,  $-10,4$  mg/dL, e  $-0,67$  kg para pacientes tratados com placebo mais metformina com base na análise longitudinal de medidas repetidas excluindo-se dados após resgate. A proporção de pacientes que foram resgatados ou descontinuaram por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas ( $HbA1c$  ajustada para o basal) foi mais alta no grupo placebo mais metformina (15,0%) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais metformina (4,4%). Na semana 102 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo mais metformina (60,1%) precisaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais metformina (44,0%).

**Tabela 3: Resultados de um estudo placebo-controlado de 24 semanas (LOCF\*) de FORXIGA como terapia de combinação com metformina**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg + metformina N=135<sup>†</sup></b>	<b>Placebo + metformina N=137<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (média)	7,92	8,11
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,84	-0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,54 <sup>§</sup> (-0,74; -0,34)	
Percentual de pacientes que atingiram HbA1c <7% ajustada para o basal	40,6% <sup>¶</sup>	25,9%
Alteração em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,32 <sup>¶</sup> (N=18)	-0,53 (N=22)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>		
Basal (média)	156,0	165,6
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada <sup>‡</sup> )	-23,5	-6,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-17,5 <sup>§</sup> (-25,0; -10,0)	
Alteração em relação ao basal na semana 1 (média ajustada <sup>‡</sup> )	-16,5 <sup>§</sup> (N=115)	1,2 (N=126)
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Basal (média)	86,28	87,74
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,86	-0,89
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,97 <sup>§</sup> (-2,63; -1,31)	

\* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

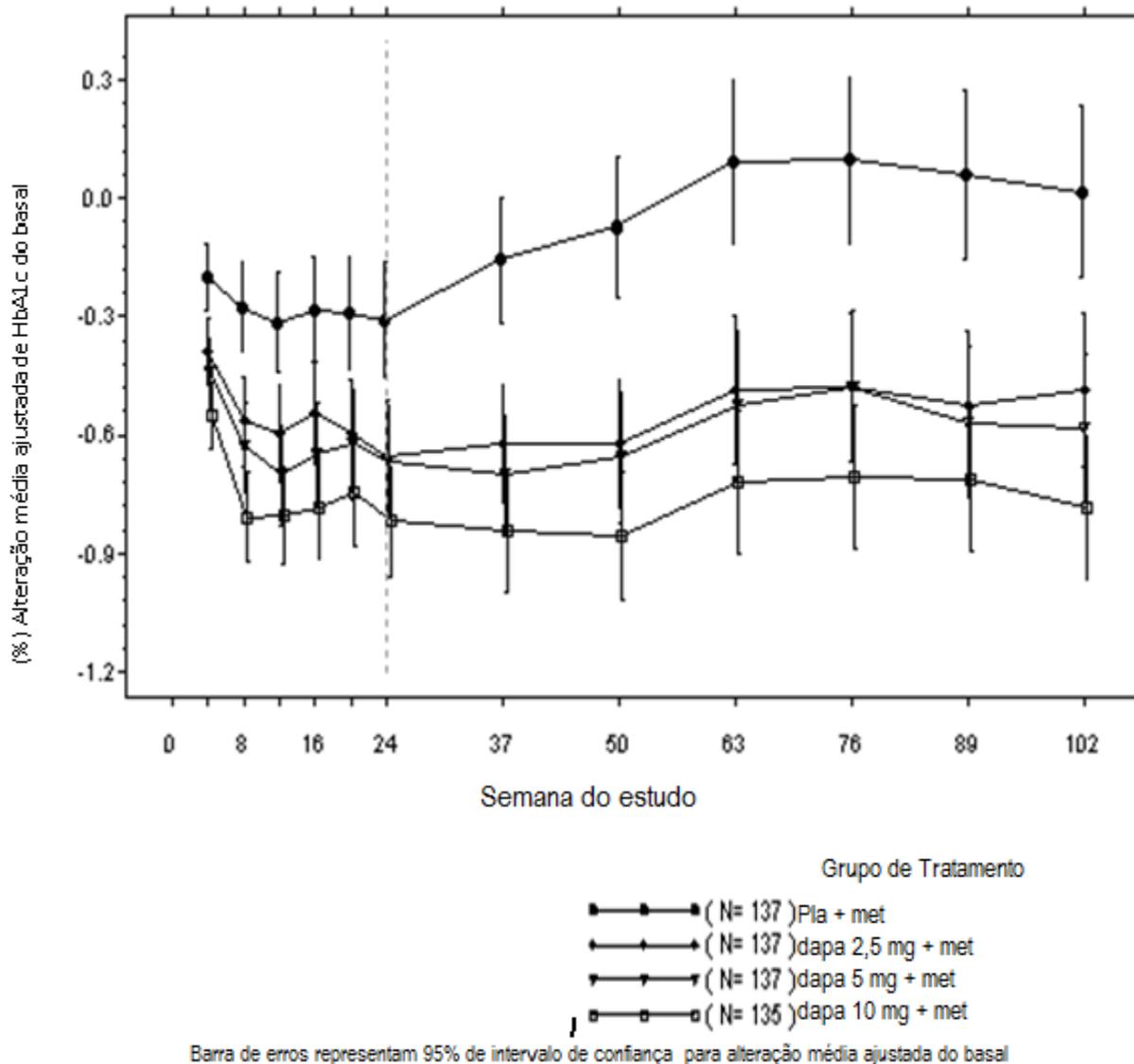
† Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

§ valor de p <0,00001 versus placebo + metformina.

¶ valor de p <0,05 versus placebo + metformina.

**Figura 4:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo placebo-controlado de 102 semanas de FORXIGA como terapia de combinação com metformina (análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se dados após o resgate)



#### Estudo de combinação de metformina comparado à glipizida como controle ativo

Um total de 816 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c >6,5\%$  e  $\leq 10\%$ ) foi randomizado neste estudo de não inferioridade de 52 semanas, com período de extensão de 156 semanas, controlado com glipizida, para avaliar FORXIGA em terapia de combinação com metformina. Pacientes que recebiam metformina em uma dose de pelo menos 1500 mg por dia foram randomizados, após um período introdutório de 2 semanas com placebo, para receber glipizida ou dapagliflozina (5 mg ou 2,5 mg, respectivamente) e as doses foram tituladas de forma crescente ao longo de 18 semanas para obtenção de efeito glicêmico ótimo (glicemia de jejum  $<110$  mg/dL,  $<6,1$  mmol/L) ou até o nível mais alto de dose (glipizida 20 mg e FORXIGA 10 mg) conforme tolerado pelos pacientes. Deste ponto em diante, as doses foram mantidas constantes, exceto por titulação decrescente para prevenção de hipoglicemia. Resgate devido à perda do controle glicêmico não estava disponível neste estudo até a semana 104, mas estava disponível entre as semanas 105 e 208.

Ao final do período de titulação, 87% dos pacientes tratados com FORXIGA haviam sido titulados até a dose máxima do estudo (10 mg) versus 73% dos tratados com glipizida (20 mg). FORXIGA levou a uma redução média similar na HbA1c em relação ao basal na semana 52, em comparação com glipizida, demonstrando assim sua não inferioridade (ver Tabela 4). O tratamento com FORXIGA levou a uma redução média de peso corporal significativa em relação ao basal na semana 52 em comparação com um aumento médio no peso corporal no grupo que recebeu glipizida.

Nas semanas 104 e 208, as alterações médias ajustadas em relação ao basal de HbA1c foram -0,32% e -0,10% e as alterações no peso corporal foram -3,70kg e -3,95kg, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA. As alterações média ajustadas em relação ao basal de HbA1c foram -0,14% e 0,20%, respectivamente e, as alterações no peso corporal foram 1,36 kg e 1,12 kg, respectivamente, para pacientes tratados com glipizida com base na análise de medidas repetidas longitudinais (Figuras 5 e 6). A porcentagem de pacientes que atingiram a perda de peso de  $\geq 5\%$  (ajustado) nas semanas 104 e 208 foi de 23,8% e 10,2%, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA e 2,8% e 1,8%, respectivamente, para os pacientes tratados com glipizida.

Nas semanas 52, 104 e 208, a proporção de pacientes que interrompeu o tratamento ou foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior para glipizida mais metformina (3,6%, 21,6% e 44,9%, respectivamente) do que para FORXIGA mais metformina (0,2%, 14,5% e 39,4%, respectivamente). Nas semanas 52, 104 e 208, respectivamente, uma proporção significativamente menor de pacientes tratados com FORXIGA (3,5%, 4,3% e 5,0%) apresentou pelo menos um episódio de hipoglicemia, em comparação com glipizida (40,8% , 47,0% e 50%).

**Tabela 4: Resultados na semana 52 (LOCF\*) de um estudo ativo-controlado comparando FORXIGA à glipizida como adição à metformina**

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA + metformina N=400 <sup>†</sup>	glipizida + metformina N=401 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (média)	7,69	7,74
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,52	-0,52
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	0,00 <sup>§</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Peso Corporal (kg)</b>		
Basal (média)	88,44	87,60
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-3,22	1,44
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-4,65 <sup>¶</sup> (-5,14; -4,17)	
Porcentagem de pacientes que atingiram perda de peso > 5% (ajustada) (IC 95%)	33,3% (28,7; 37,9)	2,5% (1,0; 4,0)

\* LOCF: última observação levada adiante.

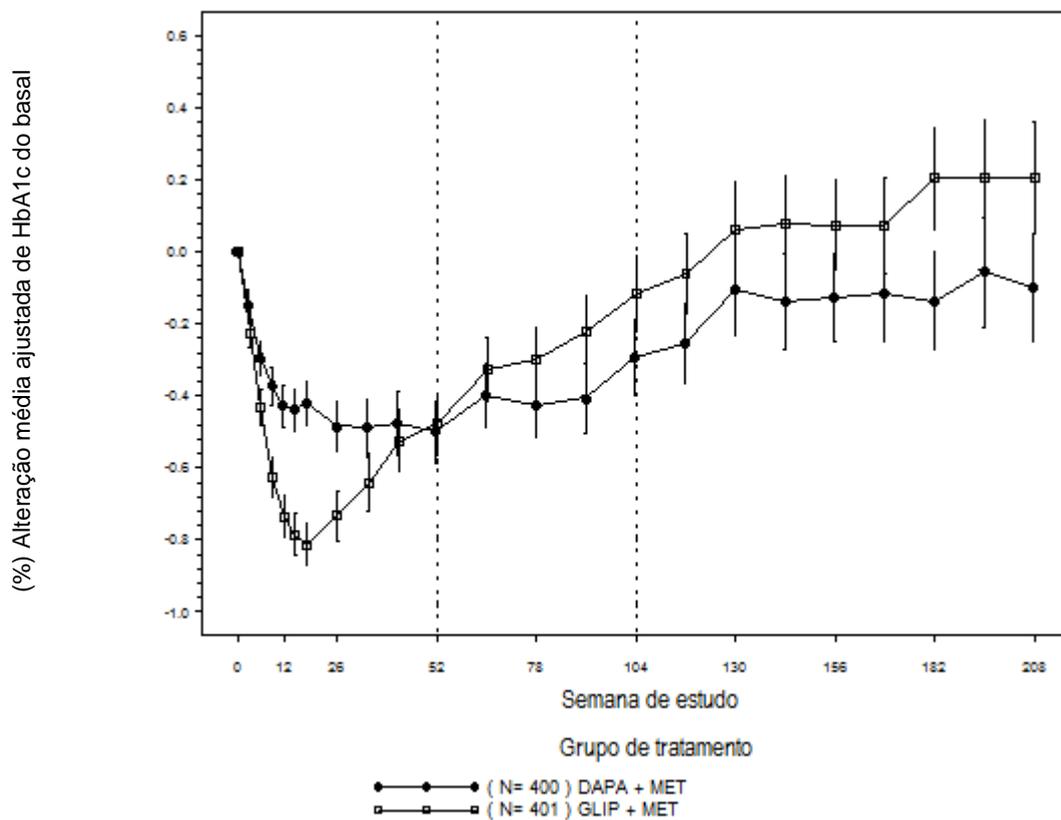
<sup>†</sup> Pacientes randomizados e tratados com medidas de eficácia basal e pelo menos uma pós-basal.

<sup>‡</sup> Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

<sup>§</sup> Não inferior a glipizida + metformina.

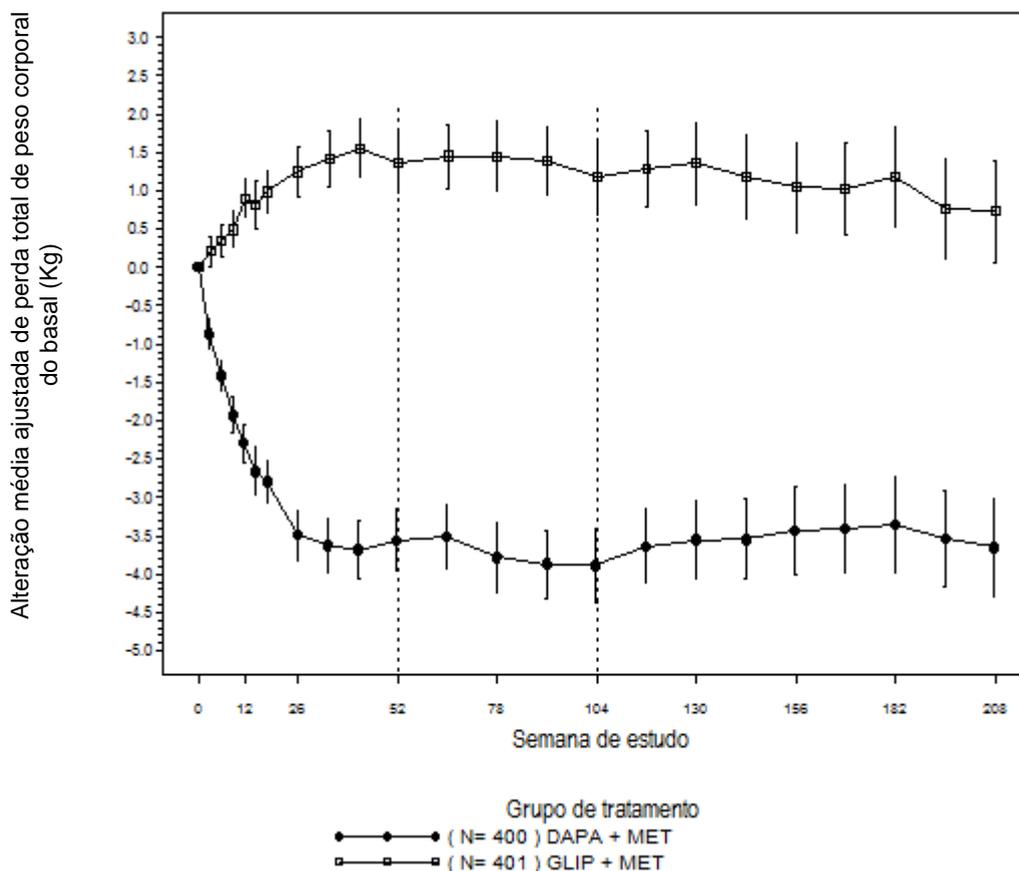
<sup>¶</sup> valor de p <0,0001.

**Figura 5:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo ativo-controlado de 208 semanas comparando FORXIGA à glipizida em adição à metformina (medidas repetidas longitudinais, excluindo dados após resgate)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração média ajustada do basal.

**Figura 6:** Alteração média ajustada do peso corporal (kg) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo ativo-controlado de 208 semanas comparando FORXIGA e glipizida em adição à metformina (medidas repetidas longitudinais, excluindo dados após resgate)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração média ajustada do basal.

- **Tratamento de combinação com outros Agentes Antidiabéticos**

#### Tratamento de combinação com sulfonilureia

Um total de 597 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7\%$  e  $\leq 10\%$ ) foi randomizado neste estudo placebo-controlado de 24 semanas com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com glimepirida (uma sulfonilureia).

Pacientes recebendo pelo menos metade da dose máxima recomendada de glimepirida como monoterapia (4 mg) por pelo menos 8 semanas de período introdutório foram randomizados a dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg ou placebo em adição a glimepirida 4 mg por dia. Foi permitida titulação decrescente de glimepirida para 2 mg ou 0 mg na ocorrência de hipoglicemia durante o período de tratamento. Não foi permitida titulação crescente de glimepirida.

Em combinação com glimepirida, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, glicemia de jejum, GPP de 2 horas e redução significativa de peso corporal em comparação com placebo mais glimepirida na semana 24 (Tabela 5 e Figura 7). Na semana 48, a alteração média ajustada em relação ao basal na HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal foi  $-0,73\%$ ,  $-28,8$  mg/dL e  $-2,41$  kg,

respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais glimepirida e  $-0,04\%$ ,  $2,6$  mg/dL, e  $-0,77$  kg para pacientes tratados com placebo mais glimepirida na semana 48 com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se dados do período após o resgate.

Na semana 24, a proporção de pacientes que foi resgatada ou descontinuada por falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta para o grupo placebo mais glimepirida ( $16,2\%$ ) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais glimepirida ( $2,0\%$ ). Na semana 48 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes no grupo que recebeu placebo mais glimepirida ( $52,1\%$ ) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes que receberam FORXIGA 10 mg mais glimepirida ( $18,4\%$ ).

### **Tratamento de combinação com uma tiazolidinediona**

Um total de 420 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7\%$  e  $\leq 10,5\%$ ) participou deste estudo de 24 semanas, placebo-controlado, com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com pioglitazona (uma tiazolidinediona) isolada. Pacientes recebendo uma dose estável de pioglitazona de  $45$  mg por dia (ou  $30$  mg por dia, se  $45$  mg por dia não fosse tolerado) por 12 semanas foram randomizados após um período introdutório de 2 semanas para receber  $5$  mg ou  $10$  mg de FORXIGA ou placebo em combinação às suas doses correntes de pioglitazona. Não foi permitida titulação da dose de FORXIGA ou pioglitazona durante o estudo.

Em combinação com pioglitazona, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, GPP de 2 horas, glicemia de jejum, na proporção de pacientes que alcançou  $HbA1c < 7\%$  e na redução significativa do peso corporal em comparação com placebo mais pioglitazona (ver Tabela 5 e Figura 8) na semana 24. O tratamento com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona levou a redução significativa na circunferência da cintura em comparação com o grupo que recebeu placebo mais pioglitazona. Na semana 48, as alterações médias ajustadas em relação ao basal na HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal foram  $-1,21\%$ ,  $-33,1$  mg/dL, e  $0,69$  kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona, e  $-0,54\%$ ,  $-13,1$  mg/dL, e  $2,99$  kg para pacientes tratados com placebo com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se os dados após resgate.

A proporção de pacientes resgatados ou descontinuados por falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta no grupo do placebo mais pioglitazona ( $11,6\%$ ) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais pioglitazona ( $3,7\%$ ) na semana 24. Na semana 48 (ajustado em relação ao basal), mais pacientes tratados com placebo mais pioglitazona ( $33,8\%$ ) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona ( $11,8\%$ ).

### **Tratamento de combinação com insulina**

Um total de 808 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7,5\%$  e  $\leq 10,5\%$ ) foi randomizado neste estudo de 24 semanas, placebo-controlado com um período de extensão de 80 semanas, para avaliar FORXIGA como tratamento de combinação à insulina. Pacientes recebendo um regime estável de insulina, com uma dose média de pelo menos  $30$  UI de insulina injetável por dia, por um período de pelo menos 8 semanas antes da inclusão e recebendo no máximo 2 medicações antidiabéticas orais (ADOs), incluindo metformina, foram randomizados após completarem um período de inclusão de 2 semanas para receber dapagliflozina  $2,5$  mg, FORXIGA  $5$  mg ou  $10$  mg ou placebo em adição a sua dose corrente de insulina e outras ADOs quando aplicável. Os pacientes foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de ADOs de base. A titulação crescente ou decrescente de insulina só foi permitida durante a fase de tratamento em pacientes que não atingissem metas glicêmicas específicas. Modificações de dose da medicação cega do estudo ou ADOs não foram permitidas durante a fase de tratamento, com exceção de redução de ADOs quando houvesse preocupações relativas à hipoglicemia após o término do tratamento com insulina.

No início do estudo,  $50\%$  dos pacientes estavam recebendo monoterapia com insulina em valores basais, enquanto  $50\%$  estavam recebendo 1 ou 2 ADOs em adição à insulina. Na semana 24, a dose de  $10$  mg de FORXIGA forneceu melhora significativa na HbA1c e dose média de insulina, e uma significativa redução no peso corporal em comparação com placebo em combinação com insulina, com ou sem até 2 ADOs (ver Tabela

5). O efeito de FORXIGA sobre a HbA1c foi similar em pacientes recebendo insulina isolada e pacientes recendo insulina mais ADOs.

Na semana 48 e 104, a alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c foi -0,93% e -0,71%, a alteração na glicemia de jejum foi -21,5 mg/dL e -18,2 mg/dL e a alteração no peso corporal foi -1,79 kg e -1,97 kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais insulina; a alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c foi -0,43% e -0,06%, a alteração na glicemia de jejum foi -4,4 mg/dL e -11,2 mg/dL e a alteração no peso corporal foi -0,18 kg e 0,91 kg, respectivamente, para pacientes tratados com placebo mais insulina (ver Figura 9).

Na semana 24, uma proporção significativamente mais alta de pacientes recebendo FORXIGA 10 mg reduziu a dose de insulina em pelo menos 10% em comparação com placebo. A proporção de pacientes que necessitou de titulação crescente de sua dose de insulina ou descontinuou devido falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada em relação ao basal) foi mais alta para placebo mais insulina (29,2%) do que para FORXIGA 10 mg mais insulina (9,7%). Nas semanas 48 e 104, a dose de insulina permaneceu estável em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg com uma média de dose de 76 UI/dia, mas continuou a aumentar (aumento médio de 10,5 UI e 18,3 UI, respectivamente, em relação ao basal) nos pacientes tratados com placebo. Na semana 48 e 104 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo precisaram de titulação crescente com insulina para manter os níveis glicêmicos ou descontinuaram devido à falta de controle glicêmico (42,8% e 50,4%, respectivamente) em comparação com pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (15,3% e 25,5% respectivamente).

**Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos**

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg	Placebo
<b>Em combinação com sulfonilureia (glibeprida)</b>		
<b>População com intenção de tratar</b>	N=151 <sup>†</sup>	N=145 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (média)	8,07	8,15
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,82	-0,13
Diferença em relação ao placebo + glibeprida (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,68 <sup>§</sup> (-0,86; -0,51)	
Porcentagem de pacientes obtendo HbA1c <7% ajustada para o basal	31,7% <sup>§</sup>	13,0%
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	172,4	172,7
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-28,5	-2,0
Diferença em relação ao placebo + glibeprida (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-26,5 <sup>§</sup> (-33,5; -19,5)	
<b>GPP de 2 horas<sup>¶</sup> (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	329,6	324,1
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-60,6	-11,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-49,1 <sup>§</sup> (-64,1; -34,1)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		
Basal (média)	80,56	80,94
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,26	-0,72
Diferença em relação ao placebo + glibeprida (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,54 <sup>§</sup> (-2,17; -0,92)	
<b>Em combinação com tiazolidinediona (pioglitazona)</b>		
<b>População com intenção de tratar</b>	N=140 <sup>#</sup>	N=139 <sup>#</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (média)	8,37	8,34

**Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos**

<b>Parâmetro de eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,97	-0,42
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,55 <sup>§</sup> (-0,78; -0,31)	
Porcentagem de pacientes obtendo HbA1c <7% ajustada para o basal	38,8%**	22,4%
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	164,9	160,7
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-29,6	-5,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-24,1 <sup>§</sup> (-32,2; -16,1)	
<b>GPP de 2 horas<sup>*  </sup> (mg/dL)</b>		
Basal (média)	308,0	293,6
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-67,5	-14,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-53,3 <sup>§</sup> (-71,1; -35,6)	
<b>Peso corporal* (kg)</b>		
Basal (média)	84,82	86,40
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,14	1,64
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,78 <sup>§</sup> (-2,55; -1,02)	
Alteração em relação ao basal na circunferência de cintura (média ajustada <sup>‡</sup> ) (cm)	-0,17**	1,38
<b>Em combinação com insulina com ou sem tratamento de até 2 antidiabéticos orais</b>		
<b>População com intenção de tratar</b>	N=194 <sup>†</sup>	N=193 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (média)	8,58	8,46
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,90	-0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,60 <sup>§</sup> (-0,74; -0,45)	
<b>Dose diária média de insulina (UI)<sup>††</sup></b>		
Basal (média)	77,96	73,96
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,16	5,08
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-6,23 <sup>§</sup> (-8,84; -3,63)	
Percentual de pacientes com redução da dose diária média de insulina de pelo menos 10% ajustada para o basal	19,7%**	11,0%
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	173,7	170,0
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-21,7	3,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-25,0 <sup>§</sup> (-34,3; -15,8)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		
Basal (média)	94,63	94,21
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,67	0,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,68 <sup>§</sup> (-2,19; -1,18)	

\* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

† Pacientes randomizados e tratados com medidas basais e pelo menos 1 medida pós-basal de eficácia.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de  $p < 0,0001$  versus placebo.

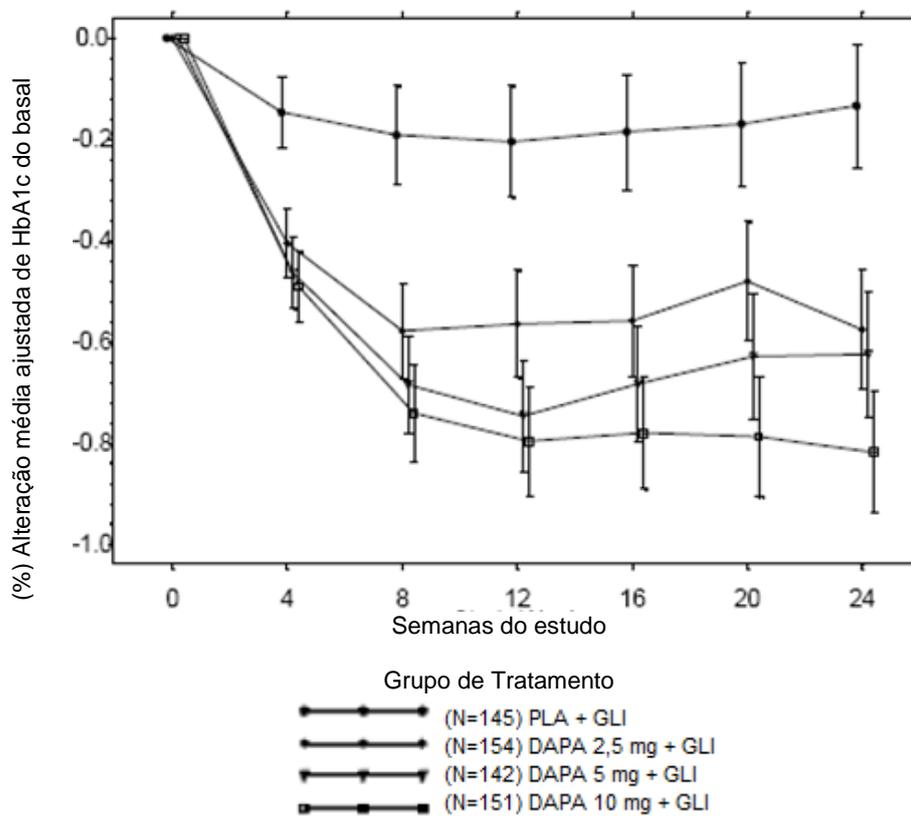
¶ nível de GPP de 2 horas como resposta a um teste de tolerância oral à glicose de 75 g (TTOG).

# Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação duplo-cega do estudo durante o período de curto-prazo, duplo-cego.

\*\* valor de  $p < 0,05$  versus placebo.

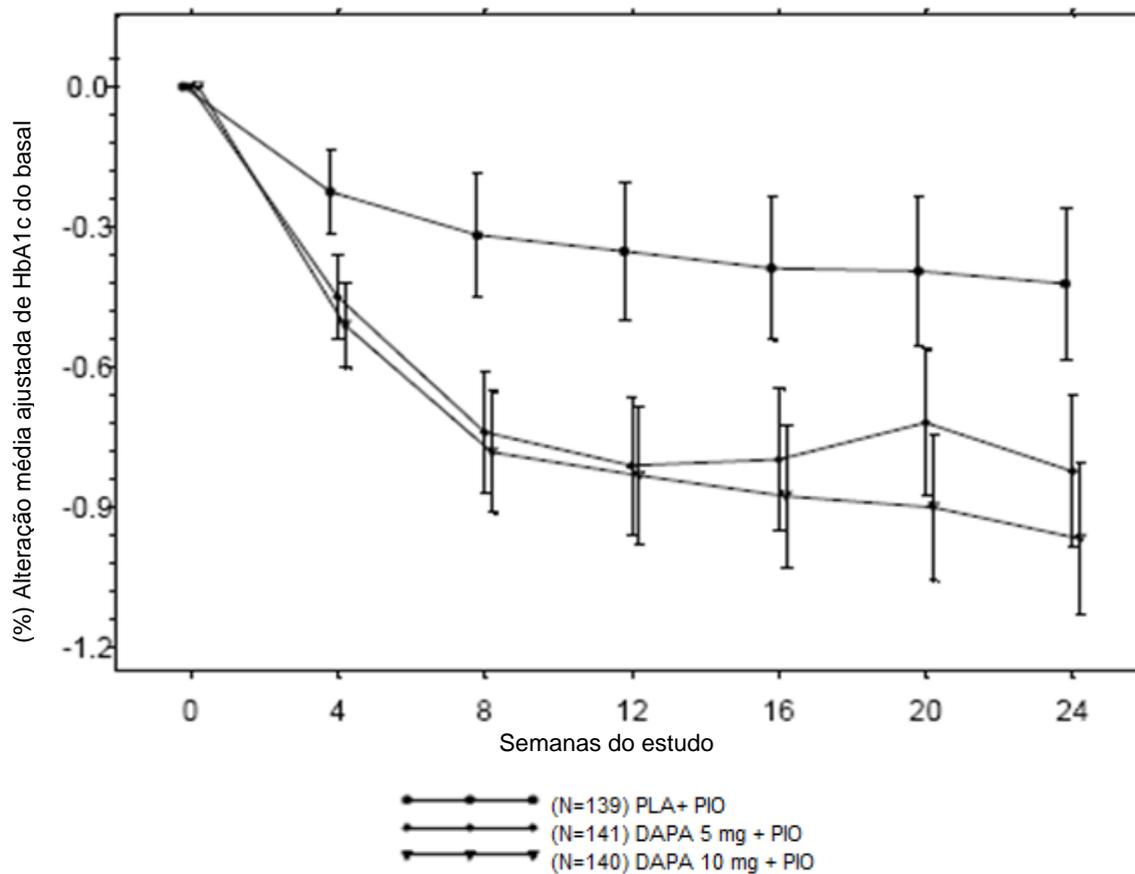
†† LOCF: última observação (após o resgate) levada adiante.

**Figura 7: Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) em um estudo placebo-controlado de FORXIGA em terapia de combinação com sulfonilureia (glimepirida)**



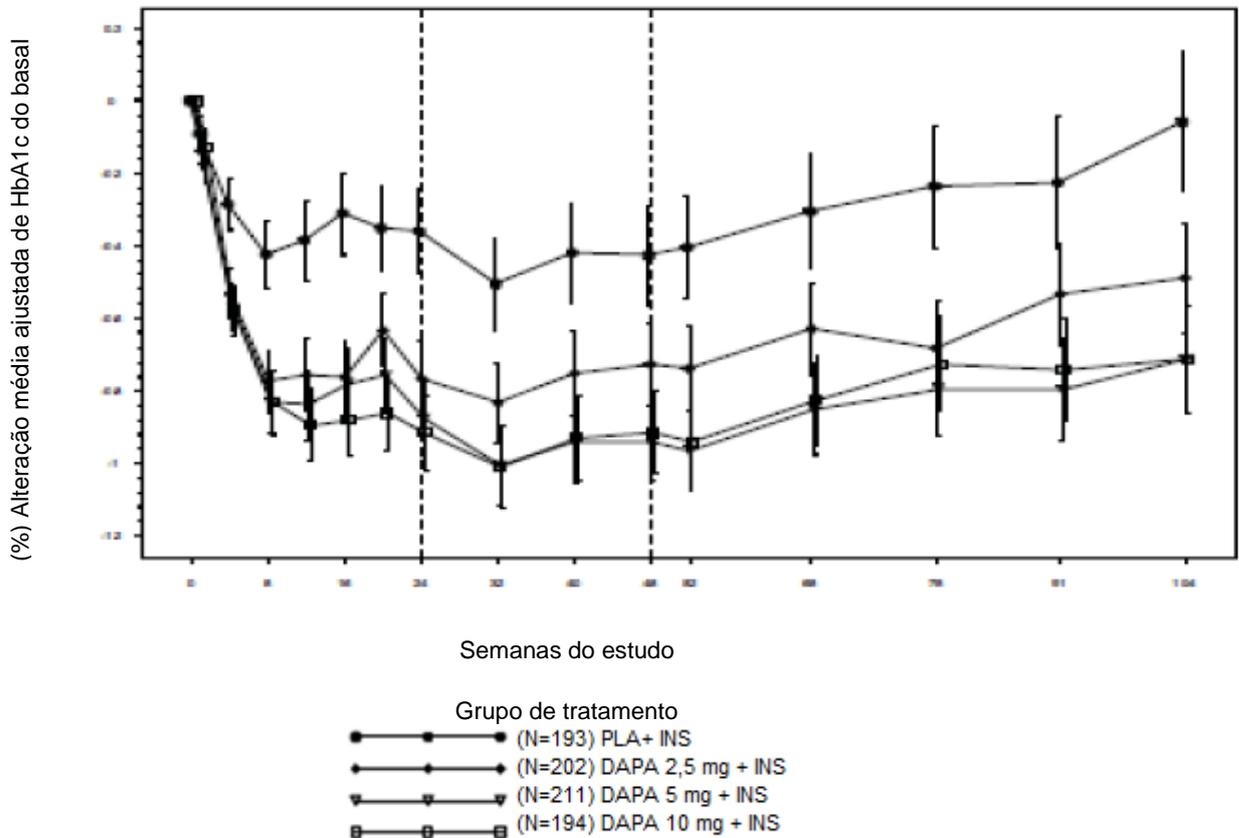
Barras de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

**Figura 8:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) em um estudo placebo-controlado 24 semanas com FORXIGA em terapia de combinação com uma tiazolidinediona (pioglitazona)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

**Figura 9:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo placebo-controlado de 104 semanas com FORXIGA em terapia de combinação com insulina com ou sem até duas terapias antidiabéticas orais excluindo os dados após a titulação crescente das doses de insulina



Barras de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

#### • Estudos de suporte

Pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada

Um estudo em pacientes com diabetes tipo 2 com insuficiência renal moderada foi concluído para avaliar os parâmetros glicêmico e de segurança nessa população. O tratamento com FORXIGA não foi associado às melhoras clinicamente relevantes ou estatisticamente significativas na HbA1c comparado com placebo na população em geral estudada na semana 24. Resultados similares foram observados na semana 104. (ver item Reações Adversas – Pacientes com Insuficiência Renal).

#### Absortometria radiológica de dupla energia em pacientes com diabetes tipo 2

Devido ao mecanismo de ação de FORXIGA, foi realizado um estudo para avaliar a composição corporal e a densidade mineral óssea em 182 pacientes com diabetes tipo 2. O tratamento com FORXIGA 10 mg em adição à metformina por um período de 24 semanas proporcionou melhora significativa em comparação com placebo mais metformina, respectivamente, no peso corporal (alteração média em relação ao basal:  $-2,96$  kg versus  $-0,88$  kg), circunferência da cintura (alteração média em relação ao basal:  $-2,51$  cm versus  $-0,99$  cm) e massa de gordura corporal medida por DXA (alteração média em relação ao basal  $-2,22$  kg vs.  $-0,74$  kg) em vez de perda de tecido magro ou fluido. O tratamento com FORXIGA mais metformina mostrou uma redução numérica no tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina ( $322,6$  cm<sup>3</sup> vs.  $8,7$  cm<sup>3</sup>) em um subestudo com ressonância magnética (RNM). A semana 24 foi analisada usando a última observação conduzida incluindo a análise dos dados após o resgate (LOCF).

Na semana 24, dois pacientes (2,2%) do grupo placebo mais metformina e nenhum paciente de FORXIGA 10 mg mais metformina foram resgatados por falta de controle glicêmico.

Nas semanas 50 e 102, houve sustentação da melhora no grupo de FORXIGA 10 mg em adição à metformina em comparação com o grupo placebo mais metformina para o peso corporal (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: -4,39 kg vs. -2,03 kg, alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: -4,54 kg vs. -2,12 kg), circunferência da cintura (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: -5,0 cm vs. -3,0 cm; alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: -5,0 cm vs. -2,9 centímetros) e massa de gordura corporal medida por DXA na semana 102 (alteração média em relação ao basal: -2,80 kg vs. -1,46 kg) com base na análise das medidas repetidas longitudinais incluindo dados após resgate. Em um subestudo de ressonância magnética nas semanas 50 e 102, o tratamento com FORXIGA e metformina mostraram uma diminuição numérica do tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: -120,0 cm<sup>3</sup> vs. 61,5 cm<sup>3</sup>; alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: -214,9 cm<sup>3</sup> vs. -22,3 cm<sup>3</sup>).

A proporção de pacientes na semana 50 (não ajustada em relação ao basal de HbA1c) e semana 102 (ajustada em relação ao basal de HbA1c), que foram resgatados ou descontinuados por falta de controle da glicemia foi maior no grupo placebo mais metformina (6,6% e 33,2%, respectivamente) do que no grupo de FORXIGA 10 mg mais metformina (2,2% e 13,5%, respectivamente).

Em uma extensão desse estudo para a semana 50, não houve alterações na densidade mineral óssea para coluna lombar, colo do fêmur, ou quadril observado em qualquer dos grupos de tratamento (redução média em relação ao basal para todas as regiões anatômicas <0,5%). Não houve alteração na densidade mineral óssea em ambos os grupos de tratamento até a semana 102 (redução média em relação ao basal para todas as regiões anatômicas < 1,0%). Não houve alterações clinicamente significativas nos marcadores de reabsorção óssea ou formação óssea.

### **Pacientes com diabetes e doença cardiovascular**

Em dois estudos placebo controlado de 24 semanas com extensão de prazo de 80 semanas, um total de 1887 pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo.

Os pacientes com doenças cardiovasculares estabelecidas, e controle glicêmico inadequado (HbA1c  $\geq$  7,0% e  $\leq$  10,0%), apesar de tratamento estável pré-existente com antidiabéticos orais ou insulina (isoladamente ou em combinação) antes da entrada no estudo, foram elegíveis para estes estudos e estratificados de acordo a idade (< 65 anos ou  $\geq$  65 anos), uso de insulina (sim ou não), e data do evento cardiovascular mais recente qualificado (> 1 ano ou < 1 ano antes da inscrição). Ao longo dos 2 estudos, 942 pacientes foram tratados com FORXIGA 10 mg e 945 com placebo. Noventa e seis por cento (96%) dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg entre os 2 estudos tinham hipertensão na entrada do estudo e a maioria por mais de 10 anos de duração. O evento cardiovascular qualificado mais comum foi doença cardíaca coronariana (75%) ou acidente vascular cerebral (22%). Aproximadamente 19% dos pacientes receberam diuréticos de alça na entrada e 15% tinham insuficiência cardíaca congestiva (2% tinham NYHA Classe III). Aproximadamente 37% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg também receberam metformina e um antidiabético oral adicional (sulfonilureia, tiazolidinediona, inibidor DPP4 ou outro antidiabético oral, com ou sem insulina na entrada), 39% receberam insulina e mais pelo menos um antidiabético oral e 18% receberam apenas insulina.

Na semana 24 para ambos os estudos, quando adicionado aos tratamentos antidiabéticos pré-existentes, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa para os desfechos coprimários de HbA1c e somou benefício clínico em comparação ao placebo. O benefício clínico combinado foi definido como a proporção de pacientes com queda absoluta do basal de 0,5% em HbA1c, uma queda relativa do peso corporal total do basal de pelo menos 3% e uma queda absoluta da pressão arterial sistólica na posição sentado quando comparado ao valor basal de pelo menos 3 mmHg (Tabela 6). Reduções significativas no peso corporal total e pressão arterial sistólica na posição sentado também foram observados em pacientes tratados com FORXIGA em comparação com o placebo.

Na semana 52 e 104 para o estudos 1, a alteração da média ajustada em relação ao basal em HbA1c, a pressão arterial sistólica na posição sentado e alteração da porcentagem de ajuste em relação ao basal do peso corporal

foram -0,44% e -0,41%, -3,40 e -2,64 mmHg, e -2,89% e -3,53%, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais tratamento habitual com base na análise de medidas repetidas longitudinais. Os números correspondentes para pacientes tratados com placebo mais o tratamento habitual foram de 0,22% e 0,50%, 0,18 mmHg e 1,54 mmHg, e -0,29% e -0,02%. Na semana 52 e semana 104, a composição percentual de benefício clínico foi ainda mais elevada no grupo FORXIGA 10 mg (6,6% e 3,8%) do que no grupo placebo (0,7% e 0,5%).

Nas semanas 24, 52 e 104 do estudo 1, a proporção de pacientes que foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior no grupo placebo mais tratamento habitual (24,0%, 51,8% e 57,3 %, respectivamente) do que com FORXIGA 10 mg mais grupo de tratamento habitual (7,8%, 24,6% e 31,8%, respectivamente).

Na semana 52 e 104 para o estudos 2, a alteração da média ajustada em relação ao basal em HbA1c, a pressão arterial sistólica na posição sentado e alteração da porcentagem de ajuste em relação ao basal do peso corporal foram -0,47% e -0,37%, -3,56 e -1,96 mmHg, e -3,20% e -3,51%, respectivamente, para os doentes tratados com FORXIGA 10 mg mais tratamento habitual com base na análise de medidas repetidas longitudinais. Os números correspondentes para pacientes tratados com placebo mais o tratamento habitual foram de 0,03% e -0,18%, -0,91 mmHg e -0,37 mmHg, e -1,12% e -0,65%. Na semana 52 e semana 104, a composição percentual de benefício clínico foi ainda mais elevada no grupo FORXIGA 10 mg (10,6% e 4,2%) do que no grupo placebo (3,1% e 1,1%).

Nas semanas 24, 52 e 104 do estudo 2, a proporção de pacientes que foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior no grupo placebo mais tratamento habitual (22,3%, 43,6% e 50,5%, respectivamente) do que com FORXIGA 10 mg mais grupo de tratamento habitual (7,6%, 18,7% e 27,5%, respectivamente).

**Tabela 6: Resultados na semana 24 (LOCF\*) em dois estudos placebo-controlados comparando FORXIGA a placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular**

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455 <sup>†</sup>	N=459 <sup>†</sup>	N=480 <sup>†</sup>	N=482 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>				
Basal (média)	8,18	8,08	8,04	8,07
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,38	0,08	-0,33	0,07
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,46 <sup>§</sup> (-0,56; -0,37)		-0,40 <sup>§</sup> (-0,50; -0,30)	
<b>Responsivos do benefício clínico combinado (%)</b>	11,7	0,9	10,0	1,9
Diferença em relação ao placebo (% ajustada)	9,9 <sup>§</sup>		7,0 <sup>§</sup>	
<b>Componentes do endpoint composto (%)</b>				
Pacientes com redução absoluta de HbA1c $\geq$ 0,5% (% ajustada)	46,2	19,7	42,2	21,2
Pacientes com redução do peso corporal de pelo menos 3% do basal (% ajustada)	40,0	13,9	41,3	15,4
Pacientes com redução absoluta da pressão arterial sistólica $\geq$ 3mmHg (%)	49,1	41,6	46,2	40,9

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455 <sup>†</sup>	N=459 <sup>†</sup>	N=480 <sup>†</sup>	N=482 <sup>†</sup>
ajustada)				
<b>Peso Corporal (kg)</b>				
Basal (média)	92,63	93,59	94,53	93,22
Alteração em relação ao basal (porcentagem ajustada <sup>‡</sup> )	-2,56	-0,30	-2,53	-0,61
Diferença em relação ao placebo (porcentagem ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-2,27 <sup>§</sup> (-2,64; -1,89)		-1,93 <sup>§</sup> (-2,31; -1,54)	
Perda de peso corporal de pelo menos 5% em pacientes com IMC ≥ 27 kg/m <sup>2</sup> (%)	16,5 <sup>§</sup>	4,0	18,4 <sup>§</sup>	4,8
<b>Pressão arterial sistólica em posição sentado (mmHg)</b>				
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,99	-1,03	-2,70	0,32
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,95 <sup>¶</sup> (-3,56; -0,34)		-3,02 <sup>¶</sup> (-4,59; -1,46)	
Alteração na pressão arterial sistólica em posição sentada do basal (mmHg) na semana 8 em pacientes com pressão arterial sistólica basal ≥ 130 mmHg (média ajustada <sup>‡</sup> )	-	-	-5,33 <sup>¶</sup>	-1,89

\* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

† Pacientes randomizados e tratados com medidas basais e pelo menos 1 medida pós-basal de eficácia.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

§ valor de p < 0,0001.

¶ valor de p < 0,05.

Na semana 24, os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg nos grupos etários pré-definidos (<65 e ≥ 65 anos de idade) também apresentaram melhoras significativas nos desfechos coprimários de HbA1c e benefício clínico combinado em comparação com o placebo nos dois estudos. Uma redução significativa no peso corporal total também foi observada em ambos os grupos etários e uma redução significativa da pressão arterial sistólica em posição sentado em pacientes com menos de 65 anos tratados com FORXIGA 10 mg, comparado com o placebo na semana 24. Esses efeitos foram mantidos nas semanas 52 e 104.

### Pressão sanguínea

Na semana 24 de 11 estudos clínicos, o tratamento com FORXIGA 10 mg diminuiu a pressão arterial sistólica placebo-coriçada em média de 1,3 a 5,3 mmHg do basal em todos os estudos de monoterapia e terapia de combinação placebo-controlada.

Nos dois estudos específicos em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular, o tratamento com FORXIGA 10 mg diminuiu significativamente a pressão arterial sistólica placebo-coriçada em média de 2,0 a 3,0 mmHg do basal na semana 24 (ver Tabela 6) e manteve durante a semana 104.

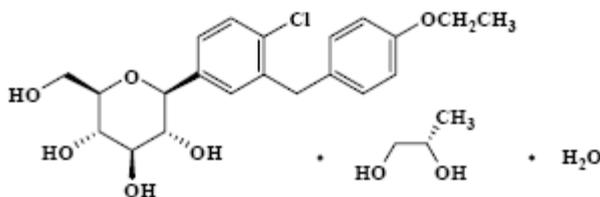
### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Descrição

FORXIGA (dapagliflozina) é um inibidor potente, altamente seletivo e ativo por via oral, do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) renal humano, o principal transportador responsável pela reabsorção da glicose renal.

A dapagliflozina é descrita quimicamente como D-glucitol, 1,5-anidro-1-C-[4-cloro-3-[(4-ethoxifenil)metil]fenil]-, (1*S*)-, conjugado a (2*S*)-1,2-propanodiol, hidrato (1:1:1). A fórmula empírica é  $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$  e o peso molecular é 502,98. A fórmula estrutural é:



##### Mecanismo de Ação

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 reduzindo a reabsorção renal de glicose e levando à excreção do excesso dessa glicose na urina (glicosúria). FORXIGA é disponibilizado para uso por via oral e requer administração uma vez ao dia.

SGLT2 é expresso seletivamente nos rins, sem expressão detectada em mais de 70 outros tecidos, incluindo fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. SGLT2 é o transportador predominantemente responsável pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. Apesar da presença de hiperglicemia no diabetes mellitus tipo 2, a reabsorção da glicose filtrada continua. A dapagliflozina reduz o transporte tubular máximo de glicose em 55% e reduz a reabsorção renal da glicose de tal modo que esta aparece na urina em níveis normais de glicose no plasma. Dessa forma a dapagliflozina melhora tanto os níveis de glicose em jejum como pós-prandiais por redução da reabsorção da glicose renal levando a excreção urinária do excesso de glicose. Essa excreção de glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, continua ao longo do intervalo de 24 horas entre doses e se mantém ao longo de todo o tratamento. A quantidade de glicose removida pelo rim por esse mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular (TFG). Assim, em sujeitos saudáveis com glicose normal, dapagliflozina apresenta baixa propensão para causar hipoglicemia. A dapagliflozina não prejudica a produção normal endógena de glicose em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina age independentemente da secreção e da ação da insulina. Ao longo do tempo, a melhoria na função das células beta (HOMA-2) tem sido observada em estudos clínicos com dapagliflozina.

A glicosúria induzida pela dapagliflozina é associada à perda calórica e redução do peso. A maior parte da redução de peso é devida à perda de gordura corporal, incluindo gordura visceral, e não de tecido magro ou perda de fluidos, conforme demonstrado pela DXA e RNM. A inibição do cotransporte de sódio-glicose pela dapagliflozina também é associada à diurese leve e natriurese transitória.

A dapagliflozina não inibe outros transportadores importantes de glicose no que diz respeito ao transporte de glicose para os tecidos periféricos e é maior que 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador no intestino para absorção de glicose.

## Farmacodinâmica

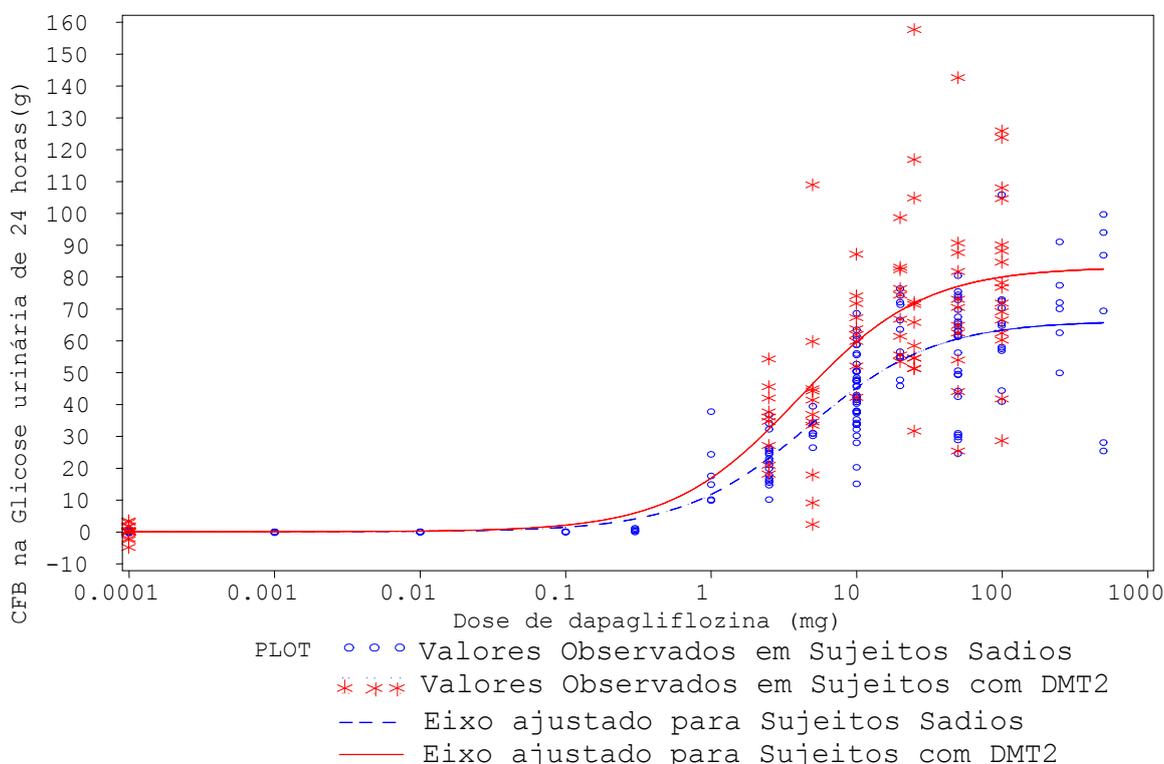
### Geral

Foram observadas elevações na quantidade de glicose excretada na urina em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 após a administração da dapagliflozina (Figura 10). Aproximadamente 70 g de glicose foi excretada na urina por dia (correspondendo a 280 kcal/dia) com uma dose de 10 mg/dia de dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 por 12 semanas. Esta taxa de eliminação de glicose chegou à máxima excreção observada com 20 mg/dia de dapagliflozina. Foram observadas evidências de excreção prolongada de glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que receberam dapagliflozina 10 mg/dia por até 2 anos.

Essa excreção urinária de glicose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e aumentos no volume urinário. Volume urinário aumentado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com FORXIGA 10 mg ainda estava presente em 12 semanas e chegou a aproximadamente 375 mL/dia. O aumento no volume urinário foi associado a um aumento pequeno e transitório na excreção urinária de sódio não associado com alterações nas concentrações séricas de sódio.

A excreção urinária de ácido úrico também aumentou transitoriamente (por 3-7 dias) e foi acompanhada por uma redução na concentração de ácido úrico sérico. Em 24 semanas, as reduções nas concentrações séricas de ácido úrico variaram de 0,33 mg/dL a 0,87 mg/dL.

**Figura 10: Gráfico de dispersão e eixo ajustado da alteração em relação ao basal da quantidade de glicose urinária em 24 horas vs dose de dapagliflozina em indivíduos saudáveis e indivíduos com DMT2 (Plotagem semi-logarítmica)**



### Eletrofisiologia Cardíaca

A dapagliflozina não foi associada ao prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc em doses diárias de até 150 mg (15 vezes a dose recomendada) em um estudo com sujeitos saudáveis. Além disso, não foi

observado efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTc após doses únicas de até 500 mg (50 vezes a dose recomendada) de dapagliflozina em indivíduos saudáveis.

## **Propriedades Farmacocinéticas**

### **Absorção**

A dapagliflozina é rapidamente bem absorvida após a administração oral e pode ser administrada na presença ou ausência de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas de dapagliflozina ( $C_{max}$ ) são usualmente alcançadas dentro de 2 horas após a administração em jejum. Os valores de  $C_{max}$  e área sob a curva (AUC) aumentaram em proporção direta ao incremento na dose de dapagliflozina. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após a administração da dose de 10 mg é de 78%. Os alimentos possuem efeitos relativamente modestos sobre a farmacocinética da dapagliflozina em sujeitos saudáveis. A administração com refeições ricas em gordura reduz a  $C_{max}$  da dapagliflozina em até 50% e prolonga o  $T_{max}$  em aproximadamente 1 hora, mas não altera a AUC em comparação com a administração em jejum. Essas alterações não são consideradas clinicamente significativas.

### **Distribuição**

Aproximadamente 91% de dapagliflozina liga-se a proteínas. A ligação proteica não é alterada em vários estados patológicos (por exemplo, insuficiência renal ou hepática).

### **Metabolismo**

A dapagliflozina é um glicosídeo ligado a carbono, significando que o componente aglicona é ligado à glicose por uma ligação carbono-carbono, conferindo, assim, estabilidade contra a enzima glicosidase. A meia-vida plasmática terminal média ( $t_{1/2}$ ) para a dapagliflozina é de 12,9 horas após uma dose oral única de FORXIGA 10 mg a indivíduos saudáveis. A dapagliflozina é extensamente metabolizada, primariamente para liberar dapagliflozina 3-O-glicuronídeo que é um metabólito inativo. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo foi responsável por 61% de uma dose de 50 mg de [14C]-dapagliflozina e é o componente predominante relacionado à droga no plasma humano, correspondendo por 42% [com base na ASC (0-12 h)] da radioatividade plasmática total, similar à contribuição de 39% pela droga-mãe. Com base na AUC, nenhum outro metabólito representa radioatividade total no plasma > 5%. Nenhum outro metabólito correspondeu por mais que 5% da radioatividade plasmática total em nenhuma das medidas avaliadas. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo ou outros metabólitos não contribuem com os efeitos redutores de glicemia. A formação de dapagliflozina 3-O-glicuronídeo é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e nos rins, e o metabolismo mediado pela CYP é uma via de depuração pouco representativa em seres humanos.

### **Eliminação**

A dapagliflozina e os metabólitos relacionados são eliminados primariamente via excreção urinária, dos quais menos de 2% são dapagliflozina inalterada. Após a administração de uma dose de 50 mg de [14C]-dapagliflozina, 96% é recuperado, 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose é excretada na forma de droga inalterada.

### **Populações Específicas**

Com base nas análises farmacocinéticas, não são recomendados ajustes de dose para insuficiência renal leve ou moderada; insuficiência hepática leve, moderada ou grave; idade, sexo, raça e peso corporal.

### **Insuficiência renal**

FORXIGA não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (TFGe persistentemente < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou ClCr persistentemente < 60 mL/min) (ver itens Posologia e Advertências e Precauções). Em estado de equilíbrio (20 mg de dapagliflozina uma vez ao dia por 7 dias), pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal leve, moderada ou grave (de acordo com a determinação pela depuração do

iohexol) apresentaram exposições sistêmicas médias à dapagliflozina 32%, 60% e 87% mais altas, respectivamente, do que os pacientes com diabetes tipo 2 e função renal normal. Com dapagliflozina na dose de 20 mg uma vez ao dia, a exposição sistêmica mais alta à dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal não resultou em uma depuração de glicose ou excreção de glicose proporcionalmente mais alta em 24 horas. A depuração renal de glicose e excreção de glicose em 24 horas foram mais baixas em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave do que em pacientes com função renal normal e insuficiência renal leve. A excreção urinária de glicose em 24 h em estado de equilíbrio foi altamente dependente da função renal e 85, 52, 18 e 11 g de glicose/dia foram excretados pelos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e função renal normal ou insuficiência renal leve, moderada ou grave, respectivamente. Não se observaram diferenças na ligação proteica da dapagliflozina entre os grupos de insuficiência renal ou em comparação a sujeitos saudáveis. O impacto da hemodiálise sobre a exposição à dapagliflozina não é conhecido.

### **Insuficiência Hepática**

Para as recomendações de dose a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave ver item Posologia. Um estudo de farmacologia clínica de dose única (10 mg) de dapagliflozina foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh classes A, B e C, respectivamente) e controles saudáveis correspondentes para comparação das características farmacocinéticas da dapagliflozina entre essas populações. Não se observaram diferenças na ligação proteica da dapagliflozina entre pacientes com insuficiência hepática em comparação a pacientes saudáveis. Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada,  $C_{max}$  e ASC médios da dapagliflozina foram até 12% e 36% mais altas, respectivamente, em comparação aos pacientes saudáveis controle correspondentes. Essas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas e não é proposto ajuste de dose da dapagliflozina de dose usual de 10 mg uma vez ao dia para essas populações. Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C),  $C_{max}$  e ASC médios da dapagliflozina foram até 40% e 67% mais altas do que os controles saudáveis correspondentes, respectivamente. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática grave. Entretanto, o risco-benefício para o uso de dapagliflozina em pacientes com insuficiência hepática grave deve ser avaliado individualmente, uma vez que a segurança e a eficácia da dapagliflozina não foram estudadas especificamente nessa população.

### **Idosos**

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base na idade. O efeito da idade (jovens:  $\geq 18$  a  $< 40$  anos [n=105] e idosos:  $\geq 65$  anos [n=224]) foi avaliado como uma covariável em um modelo de farmacocinética populacional e comparado a pacientes com  $\geq 40$  a  $< 65$  anos utilizando-se dados de estudos com indivíduos saudáveis e pacientes. A exposição sistêmica média à dapagliflozina (ASC) em pacientes jovens foi estimada como sendo 10,4% mais baixa que no grupo de referência [IC 90%: 87,9, 92.2%] e 25% mais alta em pacientes idosos em comparação com o grupo de referência [IC 90%: 123, 129%]. Essas diferenças na exposição sistêmica não foram consideradas clinicamente significativas.

### **Pediatria e adolescência**

A farmacocinética na população pediátrica e adolescente não foi estudada.

### **Sexo**

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base no sexo do paciente. O sexo do paciente foi avaliado como uma co-variável em um modelo farmacocinético populacional utilizando-se dados de indivíduos saudáveis e estudos em pacientes. A AUC média da dapagliflozina em mulheres (n=619) foi estimada como sendo 22% mais alta do que em homens (n=634) [IC 90%: 117,124].

### **Raça**

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base na raça. A raça (branca, negra ou asiática) foi avaliada como uma co-variável em um modelo de farmacocinética populacional utilizando-se dados de estudos com indivíduos saudáveis e com pacientes. As diferenças nas exposições sistêmicas

entre essas raças foram pequenas. Em comparação com brancos (n=1147), indivíduos asiáticos (n=47) não mostraram diferenças na média estimada de exposições sistêmicas a dapagliflozina [faixa IC 90%; 3,7% inferior, 1% superior]. Em comparação com brancos, indivíduos negros (n=43) apresentaram média estimada de exposições sistêmicas 4,9% mais baixas [faixa IC 90%; 7,7% inferior, 3,7% inferior].

### **Peso Corporal**

Não são recomendados ajustes na dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base no peso.

Em uma análise de farmacocinética populacional utilizando dados de estudos com indivíduos saudáveis e com pacientes, as exposições sistêmicas em indivíduos com alto peso corporal ( $\geq 120$  kg, n=91) foram estimadas em 78,3% [IC 90%; 78,2%, 83,2%] daqueles dos indivíduos de referência com peso corporal entre 75 e 100 kg. Esta diferença é considerada pequena e, portanto, não é recomendado ajuste de dose para a dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com alto peso corporal ( $\geq 120$ kg).

Indivíduos com baixo peso corporal ( $< 50$  kg) não foram bem representados nos estudos com indivíduos saudáveis e com pacientes usados na análise farmacocinética populacional. Portanto, as exposições sistêmicas à dapagliflozina foram simuladas com um grande número de indivíduos. As exposições sistêmicas médias simuladas em indivíduos com baixo peso corporal foram estimadas como sendo 29% mais altas do que em indivíduos com o peso corporal do grupo de referência. Esta diferença é considerada pequena e com base nesses achados, não se recomenda ajuste de dose para a dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com baixo peso corporal ( $< 50$  kg).

### **Dados de segurança pré-clínica**

#### **Carcinogênese, Mutagênese e Redução da Fertilidade**

A dapagliflozina não induziu tumores em camundongos ou ratos em qualquer das doses avaliadas em estudos de carcinogenicidade de 2 anos. As doses orais a camundongos consistiram de 5, 15 e 40 mg/kg/dia em machos e 2, 10 e 20 mg/kg/dia em fêmeas e as doses orais em ratos foram 0,5, 2 e 10 mg/kg/dia tanto para machos como para fêmeas. As doses mais altas avaliadas em camundongos foram equivalentes a ASC de exposições múltiplas de aproximadamente 72 vezes (machos) e 105 vezes (fêmeas) a ASC em humanos na dose máxima recomendada para humanos (MRHD - sigla em inglês) de 10 mg por dia. Em ratos, as exposições da ASC foram aproximadamente 131 vezes (machos) e 186 vezes (fêmeas) a ASC humana na MRHD.

A dapagliflozina foi negativa no ensaio de mutagenicidade de Ames e foi positiva em um ensaio *in vitro* de clastogenicidade, mas apenas na presença de ativação S9 e em concentrações  $\geq 100$   $\mu\text{g/mL}$ . É importante ressaltar que a dapagliflozina foi negativa para clastogenicidade *in vivo* em uma série de estudos avaliando micronúcleos ou reparo de DNA em ratos em exposições múltiplas mais que 2100 vezes a exposição humana na MRHD. Esses estudos, juntamente com a ausência de achados tumorais nos estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos, dão suporte à afirmação de que a dapagliflozina não representa risco genotóxico a seres humanos.

Mudanças de transcrição de genes relacionados à dapagliflozina foram avaliadas nos rins, fígado, tecido adiposo, músculo esquelético de ratos ZDF (do inglês, Zucker Diabetic Fatty) tratados diariamente com dapagliflozina durante 5 semanas. Estes órgãos foram especificamente selecionados visto que representam os órgãos-alvo no tratamento da diabetes. Não houve evidência de que a dapagliflozina causa alterações na transcrição que são preditivos de promotores de tumor.

A dapagliflozina e seu principal metabólito humano (3-O-glucuronida) não aumentaram o crescimento *in vitro* de seis linhas celulares humanas de carcinomas de células transitórias (TCC, da sigla em inglês) de bexiga urinária em concentrações  $\geq 100 \times C_{\text{max}}$  humano no MRHD. Em um estudo de xenoinxerto, a administração diária da dapagliflozina em camundongos nus machos e fêmeas implantados com tumores de TCC humanos não apresentou aumento significativo no tamanho dos tumores em até  $75 \times$  e até  $0,9 \times$  de exposição clínica no MRHD para dapagliflozina e seu metabólito 3-O-glucuronida, respectivamente. Estes estudos fornecem

evidências de que dapagliflozina e seu principal metabólito humano não aumentam o crescimento de tumor da bexiga urinária.

Em um estudo de fenotipagem de 15 meses, não havia nenhuma evidência de qualquer diferença na sobrevivência, peso corporal, parâmetros de patologia clínica ou achados histopatológicos entre camundongos SGLT2 KO e seus homólogos do tipo selvagem (WT). Camundongos SGLT2 KO tiveram glicosúria, ao contrário dos camundongos WT. Apesar de um tempo de vida de glicosúria, não houve evidência de qualquer alteração da função renal ou de alterações proliferativas observadas nos rins ou bexigas urinárias dos camundongos SGLT2 KO. Estes dados sugerem fortemente que níveis elevados de glicose urinária não provocam tumores do trato urinário ou aceleram a patologia do trato urinário relacionada à idade.

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos foram administradas doses de 15, 75 ou 300/210 mg/kg/dia de dapagliflozina em machos (a dose de 300 mg/kg/dia foi reduzida para 210 mg/kg/dia após 4 dias) e doses de 3, 15 ou 75 mg/kg/dia foram administradas a fêmeas. A dapagliflozina não teve efeitos sobre o acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embrionário inicial em machos e fêmeas tratados com qualquer das doses testadas (em exposições múltiplas  $\leq 1708$  vezes e 998 vezes a MRHD em machos e fêmeas, respectivamente). Entretanto, na dose de 300/210 mg/kg/dia, os pesos das vesículas seminais e do epidídimo foram reduzidos, a motilidade espermática e a contagem de espermatozoides foram reduzidos e se observou baixos números de espermatozoides morfologicamente anormais.

### **Teratogenicidade e prejuízo do desenvolvimento precoce**

Administração direta de dapagliflozina aos ratos jovens desmamados e exposição indireta no final da gravidez e lactação (período correspondente ao segundo e terceiro trimestre de gestação no que diz respeito à maturação renal humana) está associada ao aumento da incidência e/ou gravidade da dilatação renal pélvica e tubular na progênie.

Em um estudo de toxicidade juvenil, quando a dapagliflozina foi administrada diretamente em ratos jovens desde o dia 21 pós-natal (DPN) até o DPN 90 em doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/dia, foram relatadas dilatações renal pélvica e tubulares em todas as doses. Exposições de filhotes à menor dose testada foram  $\geq 15$  vezes o MRHD. Estes resultados foram associados com aumentos dose-dependentes no peso dos rins e ampliação macroscópica dos rins observada em todas as doses. As dilatações renal pélvica e tubular observadas em animais jovens não reverteram totalmente dentro do período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

Em um estudo separado de desenvolvimento pré e pós-natal, as ratas prenhes foram tratadas desde o sexto dia de gestação (DG) até o DPN 21 (também com 1, 15 ou 75 mg/kg/dia), e os filhotes foram indiretamente expostos no útero e durante a lactação. Um estudo satélite foi conduzido para avaliar as exposições da dapagliflozina no leite e filhotes. Aumento da incidência ou gravidade da dilatação da pélvica renal foi novamente observado na prole adulta de fêmeas tratadas, embora apenas com 75 mg/kg/dia (exposições associadas das fêmeas e filhotes à dapagliflozina foram 1415 vezes e 137 vezes, respectivamente, os valores humanos de MRHD). Desenvolvimento adicional de toxicidade foi limitado a reduções dose-dependentes nos pesos corporais dos filhotes e observados apenas em doses  $\geq 15$  mg/kg/dia (associados com exposições aos filhotes que são  $\geq 29$  vezes os valores humanos na MRHD). A toxicidade materna foi evidente apenas na dose de 75 mg/kg/dia, e limitada a uma redução transitória do peso corporal e consumo de alimentos no início dose. O nível sem efeitos adversos (NOAEL) para toxicidade no desenvolvimento, 1 mg/kg/dia, está associado a uma exposição materna sistêmica múltipla, que é aproximadamente 19 vezes o valor humano de MRHD.

Em estudos adicionais de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos e coelhos, dapagliflozina foi administrada por intervalos coincidentes com os períodos principais de organogênese em cada espécie. Não foi observada toxicidade materna nem de desenvolvimento em coelhos, em qualquer dose testada (20, 60 ou 180 mg/kg/dia). A dose de 180 mg/kg/dia está associada a uma exposição sistêmica múltipla de aproximadamente 1191 vezes o MRHD. Em ratos, a dapagliflozina não foi embriofetal ou teratogênica nas doses de até 75 mg/kg/dia (1441 vezes o MRHD). Doses  $\geq 150$  mg/kg/dia ( $\geq 2344$  vezes os valores humanos de MRHD) foram associados com toxicidade materna e de desenvolvimento. Toxicidade materna, incluiu a mortalidade, sinais clínicos adversos e decréscimo no peso corporal e consumo de alimentos. Toxicidade de desenvolvimento consistiu em aumento de letalidade embrio-fetal, aumento da incidência de malformações fetais e alterações

esqueléticas, e redução do peso corporal do feto. As malformações incluíram uma incidência baixa de malformações de grandes vasos, costelas e vértebras fundidas e manúbrio e esterno duplicados. As variações foram primariamente ossificações reduzidas.

#### **Toxicologia e/ou Farmacologia Animal**

A maior parte dos efeitos observados nos estudos pivotais de toxicidade de doses repetidas, tanto em ratos como em cães, foram considerados secundários às elevações farmacologicamente mediadas na glicose urinária e incluíram redução e/ou aumento dos pesos corporais, aumento do consumo de alimentos e aumentos nos volumes urinários devido à diurese osmótica. A dapagliflozina foi bem tolerada quando administrada por via oral a ratos por até 6 meses em doses  $\leq 25$  mg/kg/dia ( $\geq 346$  vezes as exposições na MRHD) e em cães por até 12 meses em doses  $\leq 120$  mg/kg/dia ( $\geq 3200$  vezes as exposições humanas na MRHD). Ainda, estudos de dose única com dapagliflozina indicaram que o metabólito da dapagliflozina 3-O-glicuronídeo teria sido formado nos estudos de toxicidade, tanto de ratos como de cães, em níveis de exposição (ASC) aproximadamente iguais ou maiores que as exposições previstas em seres humanos à dapagliflozina 3-O-glicuronídeo após a administração de dapagliflozina na MRHD. Em ratos, o achado de toxicidade não clínica mais importante de aumento da mineralização trabecular óssea e tecidual (associada a um aumento do cálcio sérico), foi apenas observado em exposições múltiplas elevadas ( $\geq 2100$  vezes com base nas exposições humanas na MRHD). Apesar de serem atingidas em múltiplas exposições  $\geq 3200$  vezes a exposição humana na MRHD, não foram identificadas toxicidades dose-limitantes ou de órgão alvo no estudo de 12 meses em cães.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

FORXIGA é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Uso em pacientes com insuficiência renal**

A eficácia de FORXIGA é dependente da função renal. FORXIGA não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (definida como taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] persistentemente  $< 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> pela modificação da dieta em doença renal [MDRD] ou ClCr persistentemente  $< 60$  mL/min pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou ESRD. Portanto, como em todos os pacientes diabéticos, a função renal deve ser avaliada antes do início da administração de FORXIGA e periodicamente daí em diante (ver item Posologia e Modo de Usar).

FORXIGA não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> pela MDRD ou ClCr  $< 30$  mL/min pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou doença renal em fase terminal (ESRD, da sigla em inglês) e não deve, portanto, ser utilizado nessa população.

Pacientes com insuficiência renal leve (TFGe  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Os 21 estudos clínicos de segurança e eficácia, duplo-cegos, ativo-controlados por placebo, incluíram 53% (4906/9339) de pacientes com insuficiência renal leve. A eficácia foi avaliada analisando um pool de 9 estudos clínicos consistindo de 2226 pacientes com insuficiência renal leve. A alteração média em relação ao basal na HbA1c e a alteração média de HbA1c placebo-corrigida na semana 24 foi -1,03% e -0,54%, respectivamente para FORXIGA 10 mg (n=562). O perfil de segurança em pacientes com insuficiência renal leve é similar ao da população geral.

Pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Os 21 estudos clínicos de segurança e eficácia, duplo-cegos, ativo-controlados por placebo, incluíram 11% (1055/9339) de pacientes com insuficiência renal moderada.

A eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada foi avaliada em uma análise conjunta através de 9 estudos clínicos (366 pacientes, 87% com TFG<sub>e</sub> ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A alteração média do basal para HbA<sub>1c</sub> e a alteração média de HbA<sub>1c</sub> em relação ao basal placebo-coriçada na semana 24 foram -0,87% - 0,39% e, respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 85).

A eficácia de FORXIGA também foi avaliada separadamente em um estudo de pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada (252 pacientes com TFG<sub>e</sub> média de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A alteração média do basal de HbA<sub>1c</sub> e a alteração média da HbA<sub>1c</sub> placebo-coriçada na semana 24 foi -0,44% e -0,11%, respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 82).

Uma análise adicional por subgrupos de TFG<sub>e</sub> (TFG<sub>e</sub> ≥ 45 e TFG<sub>e</sub> <45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) foi conduzida neste estudo na semana 24. Em pacientes com TFG<sub>e</sub> basal ≥ 45 a <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a alteração média em relação ao basal de HbA<sub>1c</sub> e a alteração média basal da HbA<sub>1c</sub> placebo-coriçada na semana 24 foi -0,44% e -0,33% respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 32). Em pacientes com TFG<sub>e</sub> ≥ 30 a <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> neste estudo, a alteração média do basal de HbA<sub>1c</sub> e a alteração média da HbA<sub>1c</sub> placebo-coriçada na semana 24 foi de -0,45% e 0,07% respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 45). Estes resultados são consistentes com o mecanismo de ação de FORXIGA que é depende da função renal (ver item Propriedades Farmacológicas – Mecanismo de Ação).

A segurança em pacientes com insuficiência renal moderada foi avaliada em uma análise combinada de 12 estudos clínicos (384 pacientes, 88% com TFG<sub>e</sub> ≥45 a < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); Essa análise combinada não inclui o estudo dedicado de pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada. Na semana 24, a segurança foi similar à observada nos estudos clínicos em geral, com exceção de uma proporção maior de pacientes relatando pelo menos um evento relacionado à insuficiência ou falência renal (7,9% FORXIGA 10 mg vs. 5,6% placebo). Desses eventos, aumento na creatinina sérica foi relatado mais frequentemente (6,7% FORXIGA 10 mg vs. 2,8% placebo). Também foram observados na análise combinada aumentos na média do hormônio paratireoideano (PTH) e fósforo sérico com FORXIGA no programa geral de estudos clínicos. Não foi observado desequilíbrio em fraturas ósseas nesta análise. Na análise de segurança de curto e longo prazo (até 102 semanas), o perfil de segurança permaneceu similar.

A segurança também foi avaliada no estudo de insuficiência renal moderada. Na semana 52, FORXIGA foi associado com alterações do basal nas TFG<sub>e</sub> e eClCr médias (TFG<sub>e</sub>: FORXIGA 10 mg -4,46 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e placebo -2,58 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; eClCr: FORXIGA 10 mg -7,27 mL/min e placebo -2,56 mL/min). Na semana 104, essas alterações persistiram (TFG<sub>e</sub>: FORXIGA 10 mg -3,50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e placebo -2,38 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; eClCr: FORXIGA 10 mg -6,32 mL/min e placebo -2,35 mL/min) Com FORXIGA 10 mg, essas reduções de TFG<sub>e</sub> e eClCr ficaram evidentes na semana 1 e permaneceram estáveis até a semana 104, enquanto os pacientes tratados com placebo apresentaram um declínio lento e contínuo até a semana 52 que estabilizou durante a semana 104.

Na semana 52 e persistindo na semana 104, foram observados nos estudos com FORXIGA 10 mg comparados ao placebo aumentos maiores nos valores médios de PTH e fósforo sérico em que os valores basais desses analitos eram mais altos. Aumento do potássio ≥ 6 mEq/L foi mais comum em pacientes tratados com placebo (12,0%) que nos pacientes tratados com FORXIGA 5 mg e 10 mg (4,8% para ambos os grupos) durante o período acumulado das 104 semanas de tratamento. A proporção de pacientes que descontinuaram devido aos níveis elevados de potássio, ajustados para o potássio basal, foi mais alta para o grupo placebo (14,3%) que para o grupo de FORXIGA (6,9% e 6,7% para 5 mg e 10 mg, respectivamente).

No geral, houve relatos de 13 pacientes com evento adverso de fratura óssea neste estudo até a semana 104, nos quais 8 ocorreram no grupo de FORXIGA 10 mg, 5 ocorreram no grupo FORXIGA 5 mg e nenhum ocorreu no grupo placebo. Oito dessas 13 fraturas ocorreram em pacientes que tinham TFG<sub>e</sub> de 30 a 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 11 desses relatos ocorreram durante as primeiras 52 semanas. Não houve qualquer padrão evidente no que diz respeito ao local de fratura.

**Pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)**

Pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou ESRD não foram incluídos nos estudos clínicos, com base no mecanismo de ação. Não foi previsto se FORXIGA seria efetivo nessas populações.

**Pacientes com diabetes e doença cardiovascular**

Em dois estudos, controlados por placebo, de 24 semanas com períodos de extensão de 80 semanas, 1887 pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo. Pacientes com doença cardiovascular estabelecida e controle glicêmico inadequado (HbA1c  $\geq$  7,0% e 10,0%), apesar de preexistentes, e que estavam em tratamento estável com terapia oral antidiabética ou insulina (sozinha ou em combinação) antes do início do estudo, foram elegíveis e foram estratificados de acordo com a idade (< 65 anos e > 65 anos), com o uso de insulina (sim ou não) e com o tempo desde o evento mais recente qualificado como cardiovascular (>1 ano ou < 1 ano antes do recrutamento). Entre os 2 estudos, 942 pacientes foram tratados com FORXIGA 10 mg e 945 com placebo. 96% dos pacientes tratados com FORXIGA nos 2 estudos tinham hipertensão no início do estudo, sendo a maior parte por mais de 10 anos de duração; o evento mais comum qualificado como cardiovascular foi doença coronariana (75%) ou AVC (22%). Aproximadamente 19% dos pacientes receberam diuréticos de alça no início do estudo e 15% tinham insuficiência cardíaca congestiva (2% tinham estágio de insuficiência cardíaca [NYHA] Classe III). Aproximadamente 37% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg também receberam metformina e um antidiabético oral no início do estudo (sulfonilureia, tiazolidinediona ou outro antidiabético oral com ou sem insulina no início do estudo) 38% receberam insulina e pelo menos um antidiabético oral e 18% receberam insulina sozinha.

O tratamento com FORXIGA 10 mg em adição ao tratamento antidiabético pré-existente por mais de 24 semanas promoveu melhora significativa em desfechos co-primários de HbA1c e benefício clínico combinado em comparação com placebo nesta população. Também foram observadas reduções significativas no peso corporal total e pressão arterial sistólica na posição sentada. Esses benefícios se estenderam até a semana 104 de tratamento. O perfil de segurança de FORXIGA nesses estudos foi consistente com o de FORXIGA na população dos estudos clínicos em geral durante 104 semanas de tratamento (ver item Reações Adversas).

**Uso em pacientes com risco de depleção de volume**

O efeito diurético de FORXIGA reduz o volume intravascular. Para pacientes com risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, uma dose inicial de 5 mg de FORXIGA pode ser apropriada. Deve-se considerar a suspensão temporária de FORXIGA em pacientes que desenvolverem depleção de volume (ver item Reações Adversas).

**Infecções do trato urinário**

Foram relatadas infecções do trato urinário com maior frequência para FORXIGA 10 mg em comparação com uma análise do pool de indivíduos que receberam placebo por até 24 semanas (4,3% vs. 3,7%, respectivamente). Pielonefrite foi incomum e ocorreu em frequências similares para FORXIGA assim como nos grupos controle. A excreção urinária de glicose pode estar associada com aumento no risco de infecções do trato urinário; portanto, a suspensão temporária de FORXIGA deve ser considerada no tratamento de pielonefrite ou sepse urinária (ver item Reações Adversas).

**Uso com medicações conhecidas por causar hipoglicemia**

Insulina e seus secretagogos, tais como sulfonilureias, causam hipoglicemia. Portanto, uma dose menor de insulina ou de secretagogos de insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia quando usada em combinação com FORXIGA (ver item Reações Adversas).

## **Gravidez**

FORXIGA não deve ser usado no segundo e terceiro trimestres de gravidez. No período correspondente ao segundo e terceiro trimestres da gravidez no que diz respeito à maturação renal humana, a exposição materna à dapagliflozina em estudos com ratos foi associada à maior incidência e/ou gravidade de dilatações renais pélvicas e tubulares na progênie (ver item Dados de Segurança Pré-Clínica).

Em estudos convencionais de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada em intervalos coincidentes com o período do primeiro trimestre da organogênese não renal em seres humanos. Não foram observadas toxicidades de desenvolvimento em coelhos com nenhuma das doses testadas (1191 vezes a dose máxima recomendada a humanos [MRHD]). Em ratos, a dapagliflozina não foi nem embrio-letal nem teratogênica (1441× a MRHD) na ausência de toxicidade materna.

Não existem estudos adequados e bem controlados de FORXIGA em mulheres grávidas. Quando a gravidez for detectada, FORXIGA deve ser descontinuado.

### **Categoria de risco na gravidez: C.**

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

## **Lactação**

FORXIGA não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando. Estudos em ratos mostraram excreção de FORXIGA no leite. A exposição direta e indireta a FORXIGA em ratos juvenis e durante as fases tardias da gravidez são associadas com aumento na incidência e/ou gravidade de dilatações renais pélvicas e tubulares na progênie, apesar das consequências funcionais de longo prazo desses efeitos serem desconhecidas. Esses períodos de exposição coincidem com uma janela crítica de maturação renal em ratos. Como a maturação funcional dos rins em humanos continua nos 2 primeiros anos de vida, as dilatações pélvicas e tubulares renais associadas à FORXIGA observadas em ratos juvenis poderiam constituir potencial risco para a maturação renal humana durante os primeiros 2 anos de vida. Ainda, os efeitos negativos sobre o ganho de peso corporal associados com a exposição lactacional em ratos jovens sugerem que FORXIGA deve ser evitado durante os primeiros 2 anos de vida (ver item Dados de Segurança Pré-Clínica).

Não se sabe se FORXIGA e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

## **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia de FORXIGA em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

## **Uso geriátrico**

Não são recomendadas alterações de dose de FORXIGA com base na idade. Um total de 2403 (26%) dos 9339 pacientes tratados tinham 65 anos ou mais e 327 (3,5%) pacientes tinham 75 anos ou mais em 21 estudos duplo-cego, controlados, de segurança e eficácia clínicas de FORXIGA. Após o controle do nível da função renal (TFGe) não houve evidências conclusivas sugerindo que a idade seja um fator independente de eficácia. No geral, a proporção de pacientes relatando eventos adversos foi consistente entre aqueles com  $\geq 65$  e  $< 65$  anos de idade. Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, uma proporção mais alta de pacientes tratados com FORXIGA apresentou eventos relacionados à insuficiência ou falência renal em comparação com placebo. Em pacientes  $\geq 65$  anos de idade, para qualquer grupo de tratamento, os eventos adversos mais comumente relatados relacionados à insuficiência ou falha renal foram depuração de creatinina renal reduzida, insuficiência renal e aumento da creatinina no sangue.

Pacientes mais velhos têm maior probabilidade de apresentar função renal prejudicada. As mesmas recomendações para função renal fornecidas para todos os pacientes também se aplicam a pacientes idosos (ver item Reações Adversas).

**Desfechos macrovasculares**

Não foram realizados estudos clínicos estabelecendo evidências conclusivas de redução de risco macrovascular com FORXIGA ou qualquer outra droga antidiabética. Em uma metanálise de 21 estudos clínicos, o uso de FORXIGA não foi associado com risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares (ver item Reações Adversas).

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O metabolismo de dapagliflozina é mediado principalmente pela UGT1A9-dependente da conjugação glicuronídeo. O principal metabolito, dapagliflozina 3-O-glucuronídeo, não é um inibidor SGLT2.

Em estudos in vitro, dapagliflozina e dapagliflozina 3-O-glucuronídeo não inibiram as CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, nem induziram as CYP1A2, 2B6 ou 3A4. Portanto, não se espera que dapagliflozina altere a depuração metabólica de medicamentos coadministrados que são metabolizados por essas enzimas e medicamentos que inibem ou reduzem essas enzimas não devem alterar a depuração metabólica da dapagliflozina. A dapagliflozina é um substrato fraco do transportador ativo de P-glicoproteína (P-gp) e dapagliflozina 3-O-glucuronídeo é um substrato para o transportador ativo OAT3. A dapagliflozina ou dapagliflozina 3-O-glucuronídeo não inibiram significativamente os transportadores ativos P-gp, OCT2, OAT1 ou OAT3. No geral, é improvável que dapagliflozina afete a farmacocinética de medicações administradas concomitantemente que sejam substratos para P-gp, OCT2, OAT1, ou OAT3.

**Efeitos de outras drogas sobre a dapagliflozina**

Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, a farmacocinética da dapagliflozina não foi alterada por metformina, pioglitazona (um substrato de CYP2C8 [maior] e CYP3A4 [menor]), sitagliptina (um substrato de hOAT-3 e P-glicoproteína), glimepirida, voglibose, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana ou sinvastatina. Após a coadministração de dapagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de drogas) ou ácido mefenâmico (um inibidor da UGT1A9), uma diminuição de 22% e um aumento de 51%, respectivamente, na exposição sistêmica de dapagliflozina foi observado, mas sem qualquer efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glicose em 24 horas em ambos os casos.

Metformina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e metformina (1000 mg), um substrato do hOCT-1 e hOCT-2, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Assim, interações significativas de FORXIGA com outros substratos de hOCT-1 e hOCT-2 não são esperadas.

Pioglitazona: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e pioglitazona (45 mg), um substrato CYP2C8 (principal) e CYP3A4 (menor), não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos da CYP2C8 não são esperadas.

Sitagliptina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sitagliptina (100 mg), um substrato-3 hOAT, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos hOAT-3 não são esperadas.

Glimepirida: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e glimepirida (4 mg), um substrato CYP2C9, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos do CYP2C9 não são esperadas.

Voglibose (inibidor da  $\alpha$ -glucosidase): a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (10 mg) e voglibose (0,2 mg três vezes ao dia) não alterou a farmacocinética da dapagliflozina.

Hidroclorotiazida: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) não alterou a farmacocinética da dapagliflozina.

Bumetanida: a coadministração de múltiplas doses de dapagliflozina (10 mg) uma vez ao dia e múltiplas doses de bumetanida (1 mg) uma vez ao dia não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. A administração concomitante de dapagliflozina e bumetanida não alterou significativamente o efeito farmacodinâmico da dapagliflozina para aumentar a excreção urinária de glicose em indivíduos saudáveis.

Valsartana: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e valsartana (320 mg) não alterou a farmacocinética da dapagliflozina.

Sinvastatina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sinvastatina (40 mg), um substrato de CYP3A4, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos do CYP3A4 não são esperadas.

Rifampicina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (10 mg) e rifampicina, um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de drogas, dosado para estado de equilíbrio (600 mg/dia) resultou em diminuição da  $C_{max}$  e ASC da dapagliflozina de 7% e 22%, respectivamente. A quantidade média de glicose excretada na urina ao longo de 24 horas após a administração da dapagliflozina isolada (51 g) não foi afetada pela coadministração de rifampicina (45 g). Nenhum ajuste de dose de dapagliflozina é recomendado quando dapagliflozina é coadministrado com rifampicina.

Ácido mefenâmico: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (10 mg) e ácido mefenâmico, um inibidor da UGT1A9, dosado para estado de equilíbrio (250 mg a cada 6 horas) resultou em aumento da  $C_{max}$  e ASC da dapagliflozina em 13% e 51%, respectivamente. A quantidade média de glicose excretada na urina por mais de 24 horas após a administração de dapagliflozina isolada não foi afetada pela coadministração de ácido mefenâmico. Nenhum ajuste de dose de dapagliflozina é recomendado quando dapagliflozina é coadministrada com ácido mefenâmico.

### **Efeitos da dapagliflozina sobre outras drogas**

Em estudos conduzidos em indivíduos sadios, como descrito abaixo, a dapagliflozina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana, sinvastatina, digoxina ou varfarina.

Metformina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e metformina (1000 mg), um substrato hOCT-1 e hOCT-2, não alterou a farmacocinética da metformina. Portanto, FORXIGA não é um inibidor do transporte mediado pelo hOCT-1 e hOCT-2.

Pioglitazona: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e pioglitazona (45 mg), um substrato da CYP2C8 (maior) e CYP3A4 (menor), não alterou a farmacocinética da pioglitazona. Portanto, FORXIGA não inibe significativamente o metabolismo mediado pela CYP2C8.

Sitagliptina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sitagliptina (100 mg), um substrato da hOAT-3, não alterou a farmacocinética da sitagliptina. Portanto, FORXIGA não é um inibidor do transportador hOAT-3.

Glimepirida: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e glimepirida (4 mg), um substrato da CYP2C9, não alterou a farmacocinética de glimepirida. Portanto, FORXIGA não é um inibidor do metabolismo mediado pela CYP2C9.

Hidroclorotiazida: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) não alterou a farmacocinética da hidroclorotiazida.

Bumetanida: a coadministração de doses múltiplas de dapagliflozina (10 mg) uma vez ao dia e doses múltiplas de bumetanida (1 mg) uma vez ao dia aumentou os valores tanto da  $C_{max}$  e da ASC da bumetanida em 13%. A

coadministração de dapagliflozina, não alterou significativamente as respostas farmacodinâmicas em estado de equilíbrio (excreção de sódio na urina, volume urinário), para bumetanida em indivíduos saudáveis.

Valsartana: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e valsartana (320 mg) não alterou a farmacocinética da valsartana.

Sinvastatina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sinvastatina (40 mg), um substrato da CYP3A4, não afetou a  $C_{max}$  da sinvastatina, mas aumentou a ASC em 20%, que não foi considerado clinicamente relevante. Portanto, FORXIGA não inibe significativamente o metabolismo mediado pela CYP3A4.

Digoxina: a coadministração de dapagliflozina (uma dose inicial de 20 mg seguida por 10 mg uma vez por dia) e uma dose única de digoxina (0,25 mg), um substrato da P-glicoproteína, não afetou a farmacocinética da digoxina. Portanto, FORXIGA não inibe ou induz significativamente o transporte mediado pela P-gp.

Varfarina: a coadministração de dapagliflozina (uma dose inicial de 20 mg seguida por 10 mg uma vez ao dia) e uma dose única de varfarina (25 mg) não afetou a farmacocinética da S-varfarina, um substrato da CYP2C19. Portanto, dapagliflozina não inibe ou induz significativamente o metabolismo mediado pela CYP2C19. A dapagliflozina também não afetou a farmacocinética da R-varfarina. Além disso, a dapagliflozina não afetou a atividade anticoagulante da varfarina como medida pelo tempo de pró-trombina (International Normalized Ratio; [INR]).

### **Outras interações**

Os efeitos da dieta, tabagismo, produtos à base de plantas e uso de álcool sobre a farmacocinética da dapagliflozina não foram especificamente estudados.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

### **Características físicas e organolépticas**

Os comprimidos revestidos de FORXIGA 5 mg são amarelos, biconvexos, redondos, com “5” gravado de um lado e “1427” do outro lado.

Os comprimidos revestidos de FORXIGA 10 mg são amarelos, biconvexos, em formato de losango, com “10” gravado de um lado e “1428” do outro lado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Dose recomendada**

A dose recomendada de FORXIGA é 10 mg, uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **Monoterapia e Terapia de combinação**

A dose recomendada de FORXIGA é de 10 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia de combinação com metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureias ou insulina (com ou sem terapia antidiabética oral, terapia dupla com metformina e insulina ou terapia tripla com insulina incluindo metformina ou sulfonilureias).

### **Terapia de combinação inicial**

As doses iniciais recomendadas de FORXIGA e metformina, quando usados como terapia de combinação inicial, é de FORXIGA 10 mg mais metformina 500 mg uma vez ao dia. Pacientes com controle glicêmico inadequado neste esquema posológico devem ter a dose de metformina aumentada de acordo com as práticas locais aprovadas.

### **Pacientes com insuficiência renal**

Não é indicado ajuste da dose de FORXIGA com base na função renal.

A eficácia de FORXIGA é dependente da função renal. FORXIGA não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (definida como TFGe persistentemente  $<45 \text{ mL/min/1,73m}^2$  pela MDRD ou ClCr persistentemente  $<60 \text{ mL/min}$  pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou ESRD (ver item Advertências e Precauções e Reações Adversas).

### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste da dose de FORXIGA em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (ver item Resultados de Eficácia).

### **Pacientes em risco de depleção de volume**

Para pacientes em risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, uma dose inicial de 5 mg de FORXIGA pode ser apropriada (ver item Precauções e Advertências e Reações Adversas).

### **Pacientes pediátricos e adolescentes**

A segurança e eficácia de FORXIGA em pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas.

### **Pacientes geriátricos**

Não é necessário ajuste de dose de FORXIGA com base na idade do paciente (ver item Precauções e Advertências).

Para segurança e eficácia desta apresentação, FORXIGA não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência de estudos clínicos**

Dois grandes grupos de pacientes foram utilizados para avaliar as reações adversas com FORXIGA 10 mg em relação ao grupo controle, um grupo controlado por placebo e um grande grupo de estudos ativo-controlados por placebo.

**Estudos controlados por placebo**

O primeiro grupo é um grupo pré-especificado de pacientes de 13 estudos de curto prazo, controlados com placebo, utilizados para avaliar e apresentar todos os dados de segurança, com exceção de malignidades, testes de fígado, e hipoglicemia (avaliada por meio de estudo individual). Este grupo incluiu estudos em monoterapia, vários estudos de tratamento concomitante (metformina, sulfonilureias, pioglitazona, insulina, e dois estudos com combinação de terapias concomitantes), e um estudo de combinação inicial com metformina. Nesses 13 estudos, 2360 pacientes foram tratados uma vez por dia com FORXIGA 10 mg e 2295 foram tratados com placebo (como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas).

Estes 13 estudos fornecem uma duração média de exposição de 22 semanas. A idade média da população foi de 59 anos e 4% tinham mais de 75 anos. Cinquenta e oito por cento (58%) da população era do sexo masculino, 84% eram brancos, 9% eram asiáticos e 3% eram negros ou afro-americanos. No basal, em média a população tinha diabetes há 9 anos, média de HbA1c de 8,2% e a função renal normal ou insuficiência leve em 88% dos pacientes e insuficiência moderada em 11% dos pacientes.

**Estudos ativo-controlados por placebo**

O segundo grupo é um grupo de pacientes de 21 estudos ativo-controlados com placebo utilizados para avaliar e apresentar dados para malignidades e testes hepáticos. Neste grupo, 5936 pacientes foram tratados com FORXIGA e 3403 foram tratados com o controle (como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas).

Estes 21 estudos fornecem uma duração média de exposição ao FORXIGA 10 mg de 55 semanas (6247 pacientes-ano). Em ambos os grupos de tratamento a idade média da população foi de 58 anos e 3,5% tinham mais de 75 anos. Cinquenta e seis por cento (56%) da população era do sexo masculino, 77% eram brancos, 16% eram asiáticos e 4% eram negros ou afro-americanos. No basal, em média a população tinha diabetes há 7 anos, 34% dos pacientes tinham um histórico de doença cardiovascular, média de HbA1c foi de 8,2%, e a função renal basal normal ou insuficiência leve em 89% dos pacientes e ou insuficiência moderada em 11% dos pacientes.

Além disso, FORXIGA 5 mg foi avaliado em 12 estudos de curta duração, controlado por placebo, que incluiu 1145 pacientes tratados com FORXIGA 5 mg, como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas (média de exposição = 22 semanas) e 1393 pacientes tratados com placebo, como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas (média de exposição = 21 semanas). Todos os dados de segurança apresentados para FORXIGA 5 mg são a partir desses estudos.

A incidência geral de eventos adversos nos 13 estudos de curta duração, grupo controlado por placebo (tratamento de curta duração) em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foi de 60,0% em comparação com 55,7% para o grupo placebo. A interrupção do tratamento devido a eventos adversos em pacientes que receberam FORXIGA 10 mg foi de 4,3% em comparação com 3,6% para o grupo placebo. Os eventos mais comumente reportados que levaram à interrupção do tratamento e relatados em pelo menos três pacientes que utilizaram FORXIGA 10 mg foram insuficiência renal (0,8%), diminuição da depuração da creatinina (0,6%), o aumento da creatinina no sangue (0,3%), infecções do trato urinário (0,2%), e infecção micótica vulvovaginal (0,1%).

São apresentadas na Tabela 7 a análise das reações adversas relatadas nesses 13 estudos controlados com placebo (independente da avaliação de causalidade pelo investigador) em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e  $\geq 1\%$  mais frequentes que em pacientes tratados com placebo.

**Tabela 7. Reações adversas (independente da avaliação de causalidade pelo investigador) em estudos placebo-controlados relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e  $\geq 1\%$  mais frequentemente do que em pacientes tratados com placebo (excluindo hipoglicemia)\*\*†**

Sistema orgânico Termo preferido	FORXIGA 10 mg N=2360
Infecções e infestações	
Infecção Genital‡	Comum
Infecções e infestações	
Infecção no trato urinário§	Comum
Alterações na musculatura esquelética e tecidos conectivos	
Dor nas costas	Comum
Alterações no metabolismo e nutrição	
Poliúria¶	Comum

\* Os 13 estudos controlados com placebo- incluíram 3 estudos de monoterapia, 1 estudo de combinação inicial com metformina, 2 de adição à metformina, 2 de adição à insulina, 1 de adição à pioglitazona, 1 de adição à glimepirida e 2 estudos com combinação de adição de terapia. A tabela mostra dados de até 24-semanas (curto prazo) independentemente do resgate glicêmico.

† Para informações de hipoglicemia ver subitem Hipoglicemia.

‡ Infecção genital inclui os termos preferidos, listados em ordem de frequência relatada: infecção vulvovaginal micótica, balanite, infecção vaginal, infecção genital fúngica, infecção genital, candidíase vulvovaginal, balanite por cândida, vulvovaginite, candidíase genital, vulvite, balanopostite, infecção genital masculina, infecção do trato geniturinário, abscesso peniano, infecção peniana, postite, abscesso vulvar e vaginite bacteriana.

§ Infecção do trato urinário inclui os seguintes termos preferenciais, listados em ordem de frequência de relato: infecção do trato urinário, cistite, infecção do trato urinário por *Escherichia*, infecção do trato genito-urinário, pielonefrite, trigonite, uretrite, infecção renal e prostatite.

¶ Poliúria inclui os termos preferidos, listados em ordem de frequência relatada: polaciúria, poliúria e aumento do débito urinário.

Reações adversas adicionais em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg,  $\geq 1\%$  a mais do que nos indivíduos tratados com placebo/comparador e relatado em pelo menos 3 pacientes ou mais tratados com FORXIGA 10 mg, e independentemente da relação com FORXIGA relatada pelo investigador são descritos a seguir, de acordo com o regime terapêutico.

Estudos de FORXIGA adicionado à metformina: dor de cabeça (5,3% FORXIGA 10 mg e 3,1% placebo).

Estudos de FORXIGA adicionado à tiazolidinedionas: nasofaringite (7,9 % FORXIGA 10 mg e 3,6% placebo), diarreia (6,4 % FORXIGA 10 mg e 4,3% placebo).

### Depleção de volume

Eventos relacionados à depleção de volume (incluindo relatos de desidratação, hipovolemia ou hipotensão) foram relatados em 1,1% e 0,7% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, nos 13 estudos de curta duração, controlados por placebo. Eventos sérios ocorreram em  $\leq 0,2\%$  dos pacientes nos 21 estudos clínicos ativo-controlados por placebo e foram equilibrados entre FORXIGA 10 mg e o comparador. Em análises de subgrupos de pacientes utilizando diuréticos de alça ou  $\geq 65$  anos de idade nos 13 estudos controlados por placebo, a proporção de pacientes com eventos relacionados com depleção de volume foram ligeiramente maiores em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg do que os tratados com placebo (eventos em pacientes utilizando diuréticos de alça: 2,5% vs 1,5%; eventos em pacientes  $\geq 65$  anos de idade: 1,7% vs 0,8%, respectivamente).

Eventos relacionados com depleção de volume foram relatados em 0,6% dos pacientes que receberam FORXIGA 5 mg em comparação com 0,4% dos que receberam placebo nos 12 estudos de curta duração, controlados por placebo. Nenhum paciente utilizando diuréticos de alça e apenas 1 paciente  $\geq 65$  anos de idade (0,5%) apresentou um evento relacionado à depleção de volume durante o tratamento com FORXIGA 5 mg comparado com 1 paciente utilizando diuréticos de alça (1,8%) e 1 paciente  $\geq 65$  anos de idade (0,4%) dos pacientes tratados com placebo (ver itens Posologia e Advertências e Precauções).

Além disso, no subgrupo de pacientes com insuficiência renal moderada, com TFG<sub>e</sub>  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a proporção de pacientes com eventos relacionados com depleção de volume foi maior em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (4,7%) e FORXIGA 5 mg (2,3%) do que nos pacientes que receberam placebo (1,4%).

### **Infecções genitais**

Eventos de infecções genitais foram relatados em 5,5% e 0,6% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, em 13 estudos de curta duração, controlados por placebo. Os eventos de infecções genitais relatados em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foram todos leves a moderados. A maioria dos eventos de infecção genital respondeu a um curso inicial de tratamento padronizado e raramente resultou em descontinuação do estudo (0,2% FORXIGA 10 mg vs. 0% placebo). Infecções foram mais frequentemente relatadas em mulheres (8,4% FORXIGA 10 mg vs. 1,2% placebo) do que em homens (3,4% FORXIGA 10 mg vs. 0,2% placebo). As infecções genitais relatadas mais frequentemente foram infecções micóticas vulvovaginais em mulheres e balanite em homens.

Estão disponíveis os dados de 9 dos 13 estudos de longo prazo, controlados por placebo. Para este grupo controlado por placebo de estudo de curta duração mais estudo de longa duração (a duração média do tratamento foi 439,5 dias para FORXIGA 10 mg e 419,0 dias para placebo), as proporções de pacientes com eventos de infecções genitais foram 7,7% (156/2026) para o grupo de FORXIGA 10 mg e 1,0% (19/1956) para o grupo placebo. Dos 156 pacientes tratados com FORXIGA 10 mg que apresentaram uma infecção, 106 (67,9%) tiveram apenas uma e 17 (10,9%) tiveram 3 ou mais. Dos 19 pacientes tratados com placebo que apresentaram uma infecção, 17 (89,5%) tiveram apenas uma e nenhum apresentou 3 ou mais.

Nos 13 estudos de curto prazo, controlados por placebo, pacientes com histórico de infecções recorrentes no trato genital tinham maior probabilidade de ter um evento de infecção do trato genital (33,3% dos pacientes com histórico de infecção tratados com FORXIGA 10 mg e 9,5% dos pacientes com histórico de infecção recebendo placebo) durante o estudo do que aqueles sem esse histórico (5,2% recebendo FORXIGA 10 mg e 0,5% recebendo placebo).

No geral, o tratamento com FORXIGA 5 mg foi similar ao tratamento com FORXIGA 10 mg.

### **Infecções do trato urinário**

Eventos de infecções do trato urinário foram relatados em 4,7% e 3,5% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, nos 13 estudos de curto-prazo, controlado por placebo. A maioria dos eventos de infecção de trato urinário relatados em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foram leves a moderados. A maioria dos pacientes respondeu a um curso inicial de tratamento padronizado e infecções do trato urinário raramente provocaram descontinuação do estudo (0,2% FORXIGA 10 mg vs. 0,1% placebo). Infecções foram relatadas mais frequentemente em mulheres (8,5% FORXIGA 10 mg vs. 6,7% placebo) do que em homens (1,8% FORXIGA 10 mg vs. 1,3% placebo) (ver Precauções e Advertências).

Estão disponíveis os dados de 9 dos 13 estudos de longo prazo, controlados por placebo. Para este grupo controlado por placebo de estudo de curta duração mais estudo de longa duração (a duração média do tratamento foi de 439,5 dias para FORXIGA 10 mg e 419,0 dias para placebo), as proporções de pacientes com eventos de infecções do trato urinário foram 8,6% (174/2026) com FORXIGA 10 mg e 6,2% (121/1956) com placebo. Dos 174 pacientes tratados com FORXIGA 10 mg que apresentaram infecção, 135 (77,6%) tiveram apenas uma e 11 (6,3%) tiveram 3 ou mais. Dos 121 pacientes tratados com placebo que apresentaram uma infecção, 94 (77,7%) tiveram apenas uma e 12 (9,9%) tiveram 3 ou mais.

Nos 13 estudos de curto prazo, controlados por placebo, os pacientes que tinham histórico de infecção recorrente do trato urinário tiveram maior probabilidade de apresentar um evento de infecção do trato urinário durante o estudo (6,0% dos pacientes com histórico de infecção tratados com FORXIGA 10 mg e 5,9% dos pacientes com histórico de infecção recebendo placebo) do que aqueles sem esse histórico (4,4% recebendo FORXIGA 10 mg e 3,0% recebendo placebo).

No geral, o tratamento com FORXIGA 5 mg foi similar ao tratamento com FORXIGA 10 mg.

### **Hipoglicemia**

A frequência de hipoglicemia dependeu do tipo de tratamento de base usado em cada estudo. Os estudos de tratamento com FORXIGA em adição à sulfonilureia ou insulina apresentaram taxas mais altas de hipoglicemia no tratamento com FORXIGA do que no tratamento com placebo (ver Precauções e Advertências).

Nos estudos de FORXIGA utilizado em monoterapia, adicionado à metformina, adicionado à pioglitazona e em combinação inicial com metformina por até 102 semanas, não houve relatos de episódios importantes de hipoglicemia. Nestes estudos, a frequência de episódios menores de hipoglicemia foi similar (< 5%) entre os grupos de tratamento, incluindo placebo.

Em um estudo com FORXIGA 10 mg em adição à glimepirida por até 48 semanas, que também incluiu outras doses de FORXIGA, foi relatado 1 episódio importante de hipoglicemia em pacientes que receberam 2,5 mg de dapagliflozina em adição à glimepirida. Episódios menores de hipoglicemia foram relatados em 7,9% dos pacientes no grupo que recebeu FORXIGA 10 mg em adição à glimepirida e 2,1% dos pacientes no grupo que recebeu placebo em adição à glimepirida.

Em um estudo de adição à metformina que comparou FORXIGA à glipizida até 208 semanas, houve 3 (0,7%) episódios importantes de hipoglicemia em pacientes tratados com glipizida mais metformina e nenhum episódio em pacientes tratados com FORXIGA mais metformina. Foram relatados episódios menores de hipoglicemia em 3,2% dos pacientes tratados com FORXIGA mais metformina e em 45,6% dos pacientes tratados com glipizida mais metformina.

Em um estudo de adição à insulina (com ou sem a adição de 2 antidiabéticos orais incluindo metformina) que comparou FORXIGA 10 mg mais insulina ao placebo mais insulina até 24 semanas, foi relatado 1 (0,5%) episódio importante de hipoglicemia em paciente tratado com FORXIGA 10 mg mais insulina e 1 (0,5%) episódio em paciente tratado com placebo mais insulina. Na semana 104, foram relatados episódios importantes em 1,0% e 0,5% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e placebo em adição à insulina, respectivamente. Episódios menores foram relatados em 40,3% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais insulina e em 34% dos pacientes tratados com placebo mais insulina até 24 semanas. Na semana 104, foram relatados episódios menores em 53,1% e 41,6% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e placebo em adição à insulina, respectivamente. Em dois estudos adicionais que também incluíram grande proporção de pacientes que receberam insulina como terapia de base (sozinha ou com 1 ou mais tratamentos com antidiabéticos orais), a taxa de episódios menores de hipoglicemia também foi maior com FORXIGA 10 mg em comparação ao placebo.

### **Malignidade**

Em um grupo de 21 estudos ativo-controlados por placebo, a proporção geral de pacientes com tumores malignos ou não especificados foi semelhante entre os pacientes tratados com FORXIGA (1,50%) e placebo/comparador (1,50%), e não houve sinal de carcinogenicidade ou mutagenicidade nos dados obtidos em animais (ver item Características Farmacológicas). Considerando a ocorrência dos casos de tumores em diferentes órgãos e sistemas, o risco relativo associado ao FORXIGA foi acima de 1 para alguns tumores (por exemplo, bexiga e mama) e abaixo de 1 para outros (por exemplo, sangue e sistema linfático, ovário, trato renal). O aumento ou diminuição do risco não foram estatisticamente significativos em qualquer um dos sistemas de órgãos. Considerando a falta de achados tumorais nos estudos pré-clínicos, bem como a curta latência entre a primeira exposição ao medicamento e o diagnóstico do tumor, é considerada improvável uma relação causal com qualquer tipo específico de tumor.

### **Testes de função hepática**

Em um grupo de 21 estudos ativo-controlados por placebo, não houve desequilíbrio na incidência do aumento dos níveis sérico de alanina transaminase (ALT) ou aspartato transaminase (AST) nos grupos de tratamento. A

alanina transaminase > 3 x ULN foi relatada em 1,2% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e 1,6% dos tratados com o comparador. A alanina transaminase (ALT) ou AST > 3 x ULN e bilirrubina > 2 x ULN foi relatada em 7 pacientes (0,1%) em qualquer dose de FORXIGA, 5 pacientes (0,2%) para FORXIGA 10 mg, e 4 pacientes (0,1%) para o comparador.

### **Eventos relacionados à diminuição da função renal**

Nos 13 estudos de curta duração controlados por placebo, os termos reportados referentes a eventos relacionados à diminuição da função renal foram agrupados (por exemplo, diminuição da depuração renal de creatinina, insuficiência renal, aumento da creatinina no sangue e diminuição da taxa de filtração glomerular). Este grupo de eventos foi reportado em 3,2% e 1,8% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente. Em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve (TFGe basal  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), os eventos relacionados à diminuição da função renal foram reportados em 1,3% e 0,8% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente. Eventos relacionados à diminuição da função renal foram mais comuns em pacientes com TFGe basal  $\geq 30$  e < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% vs 9,3%, em pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente).

A creatinina sérica foi também avaliada nos pacientes com eventos relacionados à diminuição da função renal, e os aumentos de creatinina mais observados foram  $\leq 0,5$  mg/dL em relação ao basal. Os aumentos na creatinina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo e reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Nos 13 estudos de curta duração controlados por placebo, observou-se um pequeno aumento na média dos níveis de creatinina sérica na semana 1. Alteração da média em relação ao basal: 0,041 mg/dL para FORXIGA 10 mg vs 0,008 mg/dL para placebo) e diminuiu até o basal na semana 24 (alteração da média em relação ao basal: 0,019 mg/dL para FORXIGA 10 mg vs 0,008 mg/dL para placebo). Não houve alterações adicionais até a semana 102.

### **Segurança cardiovascular**

Foi realizada uma metanálise dos eventos cardiovasculares nos 21 estudos clínicos ativo-controlados por placebo. Os eventos cardiovasculares foram adjudicados por um comitê independente de adjudicação. O *endpoint* primário foi o tempo até primeiro evento com os seguintes resultados: óbito cardiovascular, AVC, infarto do miocárdio e hospitalização devido à angina instável. Eventos primários ocorreram a uma taxa de 1,62 por 100 pacientes-anos em pacientes tratados com FORXIGA e 2,06 em pacientes tratados com o comparador, por 100 pacientes-anos. A taxa de risco comparando FORXIGA ao comparador foi 0,79 (intervalo de confiança 95%; 0,58, 1,07). O tratamento com FORXIGA não é associado com aumento do risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

### **Sinais vitais**

Em um conjunto de 13 estudos controlados por placebo foi observada uma redução na pressão arterial em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (alteração na pressão arterial sistólica média na posição sentado em relação ao basal na semana 24 de -3,7 mmHg e alteração na pressão arterial diastólica média na posição sentado de -1,8 mmHg para FORXIGA 10 mg vs. -0,5 mmHg de alteração na pressão arterial sistólica e -0,5 mmHg de alteração na pressão arterial diastólica no grupo placebo). Aferição da pressão arterial postural revelou hipotensão ortostática em 13,1% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg vs 11,3% dos pacientes tratados com placebo durante o período de tratamento de 24 semanas.

Não foram observadas outras alterações clinicamente significantes nos sinais vitais em pacientes tratados com FORXIGA.

## **Achados laboratoriais**

### **Hematócrito**

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo, foram observadas elevações nos valores médios de hematócrito em relação ao basal nos pacientes tratados com FORXIGA, iniciando-se na semana 1 e continuando até a semana 16, quando foi observada a máxima diferença média em relação ao valor basal. Na semana 24, as alterações médias em relação ao valor basal no hematócrito foram de 2,30% no grupo FORXIGA 10 mg vs. -0,33% no grupo placebo. Na semana 102, as alterações médias foram de 2,68% vs. -0,46%, respectivamente. Na semana 24, valores de hematócrito > 55% foram relatados em 1,3% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg vs. 0,4% dos pacientes que receberam placebo. Os resultados foram similares durante a fase de curto prazo mais longo prazo (a maioria dos pacientes foi exposta ao tratamento por mais de um ano).

### **Fósforo inorgânico sérico**

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo foram relatadas elevações nos níveis sérico médios de fósforo em relação ao basal na semana 24 nos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com pacientes tratados com placebo (elevações médias de 0,13 mg/dL vs. -0,04 mg/dL, respectivamente). Foram observados resultados similares na semana 102. Foram relatadas proporções mais altas de pacientes com anormalidades laboratoriais marcantes de hiperfosfatemia ( $\geq 5,6$  mg/dL se idade 17 - 65 ou  $\geq 5,1$  mg/dL se idade  $\geq 66$ ) no grupo que recebeu FORXIGA 10 mg vs. placebo na semana 24 (1,7% vs. 0,9%, respectivamente) e durante a fase de curto prazo mais longo prazo (3,0% vs. 1,6%, respectivamente). A relevância clínica desses achados é desconhecida.

### **Lipídeos**

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo foram relatadas pequenas alterações nos valores médios de lipídios em relação ao basal na semana 24 em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com os pacientes tratados com placebo. A alteração percentual média em relação ao basal na semana 24 para FORXIGA 10 mg vs. placebo, respectivamente foi a seguinte: colesterol total 2,5% vs 0,0%; colesterol HDL 6,0% vs. 2,7%; colesterol LDL 2,9% vs. -1,0%; triglicérides -2,7% vs. -0,7%. A alteração percentual média em relação ao basal na semana 102 para FORXIGA 10 mg vs. placebo, respectivamente foi a seguinte: colesterol total 2,1% vs.-1,5%; colesterol HDL 6,6% vs. 2,1%; colesterol LDL 2,9% vs. -2,2%; triglicérides -1,8% vs. -1,8%. A proporção entre colesterol LDL e colesterol HDL diminuiu em ambos os grupos de tratamento na semana 24.

**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 <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Foi demonstrado que dapagliflozina administrada por via oral é segura e bem tolerada em indivíduos saudáveis em doses únicas de até 500 mg (50 vezes a MRHD). Esses indivíduos apresentaram glicose detectável na urina por um período de tempo relacionado à dose (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem relatos de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico e sem efeitos clinicamente significativos no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia em pacientes tratados com dapagliflozina foi similar à do placebo. Nos estudos clínicos, em que doses de dapagliflozina de até 100 mg uma vez ao dia (10 vezes a MRHD) foram administradas por 2 semanas a indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia em pacientes que usaram dapagliflozina foi levemente mais alta do que com placebo e não foi relacionada à dose. As taxas de eventos adversos incluindo desidratação ou hipotensão em pacientes tratados com dapagliflozina foram similares às observadas com placebo e não ocorreram alterações clinicamente

significativas relacionadas à dose nos parâmetros laboratoriais incluindo eletrólitos séricos e biomarcadores de função renal.

Na ocorrência de uma superdosagem, devem ser iniciados tratamentos apropriados de suporte, de acordo com estado clínico do paciente. A remoção da dapagliflozina por hemodiálise não foi estudada.

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

## **11. REFERÊNCIAS**

Meng W, Whaley J, Washburn W. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (sglt2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J. Med. Chem. March 2008; 15 (5): 1145-1149.

Chen J, Feder J, Neuhaus I, Whaley J. Tissue expression profiling of the sodium-glucose cotransporter (SGLT) family: implication for targeting sglt2 in type 2 diabetes patients. Diabetes. June 2008; 57 (suppl. 1); abstract 2493-po.

Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of homa modeling. Diabetes Care. June 2004; 27 (6): 1487-1495.

Reg. MS - 1.0180.0404

Responsável Técnico:  
Dra. Elizabeth M. Oliveira  
CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:  
Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company  
State Road 3, Km 77,5  
Humacao – Porto Rico  
Ou  
Bristol-Myers Squibb Company  
4601 Highway 62 East  
Mount Vernon – Estados Unidos da América

Embalado por:  
Bristol-Myers Squibb S.r.L.  
Loc. Fontana del Ceraso  
Anagni (Frosinone) - Itália

Importado e Registrado por:  
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.  
Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP  
CNPJ 56.998.982/0001-07

Comercializado por:  
AstraZeneca do Brasil Ltda.  
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/04/2015.**



FRX008

Rev0415

**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 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)

JARDIANCE como terapia associada à metformina e sulfonilureia	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
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 ≥ 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)

Terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
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	linha 5 mg
<b>Desfecho primário: HbA1c [%] – 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>HbA1c [%] - 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 glibepririda como terapia associada à metformina. (análise completa dos dados)

<b>Empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com glibepririda</b>	<b>Empagliflozina 25 mg</b>	<b>Glibepririda (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 glibepririda <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 glibepririda <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 glibepririda <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 glibepririda <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**	-11,22
		(-15,69, -1,97)	**(-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*	-2,48*
		(-3,54, -1,24)	(-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)

Terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	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)
N	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)
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 <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 Hb1Ac 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 ≥ 60 a &lt; 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>			<b>taxa de filtração glomerular ≥ 45 a &lt; 60 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 ≥ 7%<sup>2</sup> que atingiram HbA1c &lt; 7%</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 na 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 calorías, 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  $t_{\text{máx}}$  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 sadios 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 sadios, 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 glucuronidação 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 sadios, 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 m<sup>2</sup>), moderada (taxa de filtração glomerular: 30 - < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), grave (taxa de filtração glomerular: < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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%

Em combinação com Insulina Basal (1245.33) (18 semanas <sup>1</sup> / 78 semanas)	Placebo (n=170)	JARDIANCE 10 mg (n=169)	JARDIANCE 25 mg (n=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 semanas <sup>1</sup> / 52 semanas)	Placebo (n=188)	JARDIANCE 10 mg (n=186)	JARDIANCE 25 mg (n=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%

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 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.: Dímitra 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**

20150109

C15-02

