

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Edistride 5 mg comprimidos revestidos por película  
Edistride 10 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Edistride 5 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

*Excipiente com efeito conhecido:*

Cada comprimido contém 25 mg de lactose anidra.

Edistride 10 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

*Excipiente com efeito conhecido:*

Cada comprimido contém 50 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Edistride 5 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película amarelos, biconvexos, redondos com 0,7 cm de diâmetro, com a impressão “5” numa face e “1427” na outra face.

Edistride 10 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película amarelos, biconvexos, em forma de diamante com aproximadamente 1,1 x 0,8 cm na diagonal, com a impressão “10” numa face e “1428” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Edistride é indicado em adultos com idade igual e superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controlo da glicemia em:

#### Monoterapia

Quando a dieta e o exercício isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia em doentes para os quais a utilização de metformina é considerada inapropriada devido a intolerância.

#### Terapêutica de associação combinada

Em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes, em conjunto com dieta e exercício, não proporcionam um adequado controlo da glicemia (ver nas secções 4.4, 4.5 e 5.1 os dados disponíveis para diferentes associações).

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### Monoterapia e terapêutica de associação combinada

A dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia, para monoterapia e terapêutica de associação combinada com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina. Quando a dapagliflozina é utilizada em associação com a insulina ou um secretagogo da insulina, como uma sulfonilureia, deve ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

A eficácia de dapagliflozina é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave. Não é recomendada a utilização de Edistride em doentes com compromisso renal moderado a grave (doentes com depuração de creatinina [ClCr] < 60 ml/min ou taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 10 mg (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Idosos (≥ 65 anos)*

Em geral, não é recomendado qualquer ajuste da dose baseado na idade. Devem ser tomados em consideração a função renal e o risco de depleção de volume (ver secções 4.4 e 5.2). Não é recomendada a iniciação da terapêutica com dapagliflozina em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, devido à limitação da experiência terapêutica.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de dapagliflozina em crianças dos 0 até < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Edistride pode ser tomado por via oral, uma vez ao dia, a qualquer hora do dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros.

## 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Geral

Edistride não deve ser utilizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

### Utilização em doentes com compromisso renal

A eficácia de dapagliflozina é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2). Em indivíduos com compromisso renal moderado (doentes com ClCr < 60 ml/min ou

TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas de elevação da creatinina, fósforo, hormona da paratiroide (HPT) e hipotensão, comparado com placebo. Não é recomendada a utilização de Edistride em doentes com compromisso renal moderado a grave (doentes com ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Edistride não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min ou TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou doença renal terminal (DRT).

Recomenda-se monitorização da função renal da seguinte forma:

- Antes de iniciar a dapagliflozina e depois pelo menos anualmente (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Antes de iniciar medicação concomitante que pode reduzir a função renal e depois periodicamente.
- Para função renal próxima de compromisso renal moderado, pelo menos 2 a 4 vezes por ano. Se a função renal diminuir abaixo de ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o tratamento com a dapagliflozina deve ser interrompido.

#### Utilização em doentes com compromisso hepático

A experiência em ensaios clínicos, em doentes com compromisso hepático é limitada. A exposição à dapagliflozina é aumentada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Utilização em doentes em risco de depleção de volume, hipotensão e/ou desequilíbrio eletrolítico

Devido ao seu mecanismo de ação, a dapagliflozina aumenta a diurese associada a uma diminuição modesta na tensão arterial (ver secção 5.1), que pode ser mais pronunciada em doentes com concentrações muito elevadas de glucose no sangue.

Não se recomenda a utilização de dapagliflozina em doentes tratados com diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou que tenham depleção de volume, p.ex. devido a doença aguda (como a doença gastrointestinal).

Deverá ser tomada precaução em doentes para quem a dapagliflozina ao induzir redução na tensão arterial pode colocar risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensora com história de hipotensão ou doentes idosos.

Em doentes tratados com dapagliflozina, no caso de intercorrências que podem levar à depleção de volume, recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p.ex. exame físico, medição da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e eletrólitos. Recomenda-se interrupção temporária do tratamento com dapagliflozina para doentes que desenvolvam depleção de volume até à correção da depleção (ver secção 4.8).

#### Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos apresentando risco de vida, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina, em ensaios clínicos e pós-comercialização. Em alguns dos casos a condição apresentada foi atípica observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de dapagliflozina.

Deverá ser considerado risco de cetoacidose diabética no caso de ocorrerem sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga ou sonolência invulgares. Se ocorrerem estes sintomas os doentes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose, independentemente do nível de glicemia.

Nos doentes em que se suspeita ou se confirma CAD, o tratamento com dapagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para realizar procedimentos cirúrgicos *major* ou no caso de doenças agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com dapagliflozina pode ser reiniciado uma vez estabilizada a condição do doente.

Antes de iniciar dapagliflozina, devem ser tidos em consideração na história clínica do doente os fatores que possam predispor a cetoacidose.

Os doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem doentes com uma baixa reserva funcional da célula-beta (p.ex. doentes com diabetes tipo 2 com péptido-C diminuído ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes para os quais as doses de insulina são reduzidas e doentes com aumentos nas necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não se recomenda reiniciar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia enquanto tomavam inibidor do SGLT2, a menos que claramente se identifique e se resolva outro fator precipitante.

A segurança e a eficácia de dapagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e dapagliflozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

#### Infeções do trato urinário

Numa análise agrupada até às 24 semanas, foram notificadas com mais frequência infeções do trato urinário para a dapagliflozina 10 mg comparativamente a placebo (ver secção 4.8). A pielonefrite foi pouco frequente e ocorreu numa frequência similar ao controlo. A excreção urinária de glucose pode estar associada com o aumento do risco de infeção do trato urinário, pelo que, a interrupção temporária da dapagliflozina deve ser considerada quando se trata pielonefrite ou urosepsis.

#### Idosos ( $\geq 65$ anos)

Os doentes idosos são mais suscetíveis de ter compromisso da função renal, e/ou de serem tratados com medicamentos anti-hipertensivos que podem causar alterações na função renal como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores tipo I do recetor da angiotensina II (ARA). As recomendações são idênticas às da função renal e aplicam-se a doentes idosos bem como a todos os doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas relacionadas com compromisso ou insuficiência renal em comparação com placebo. As reações adversas notificadas com mais frequência para a função renal foram os aumentos séricos da creatinina, a maioria dos quais foram transitórios e reversíveis (ver secção 4.8).

Os doentes idosos podem estar em maior risco de depleção de volume e é mais provável serem tratados com diuréticos. Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ver secção 4.8).

A experiência terapêutica em doentes com idade igual ou superior a 75 anos é limitada. Não se recomenda iniciar a terapêutica com dapagliflozina nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Insuficiência cardíaca

A experiência na classe I-II da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada, e não existe experiência em ensaios clínicos com a dapagliflozina nas classes III-IV da NYHA.

#### Utilização em doentes tratados com pioglitazona

Enquanto a relação de causalidade entre a dapagliflozina e o cancro da bexiga for pouco provável (ver secções 4.8 e 5.3), como medida de precaução, não se recomenda a utilização da dapagliflozina em doentes concomitantemente tratados com pioglitazona. Os dados epidemiológicos disponíveis para a

pioglitazona sugerem um pequeno aumento no risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona.

#### Hematócrito elevado

Durante o tratamento com dapagliflozina foi observado um aumento do hematócrito (ver secção 4.8); assim, justifica-se precaução em doentes já com hematócrito elevado.

#### Amputações dos membros inferiores

Em ensaios clínicos de longa duração a decorrer com outro inibidor SGLT2, foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés). Desconhece-se se isto constitui um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes com diabetes é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina dos pés.

#### Combinações não estudadas

A dapagliflozina não foi estudada em associação com análogos do peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1).

#### Avaliações laboratoriais de urina

Devido ao seu mecanismo de ação, doentes tratados com Edistride apresentarão testes positivos para a glucose na sua urina.

#### Lactose

Os comprimidos contêm lactose anidra. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações farmacodinâmicas

##### Diuréticos

A dapagliflozina pode aumentar o efeito diurético da tiazida e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

##### Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, provocam hipoglicemia. Assim, pode ser necessário uma dose mais baixa de insulina ou secretagogos de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizados em associação com a dapagliflozina (ver secções 4.2 e 4.8).

#### Interações farmacocinéticas

O metabolismo da dapagliflozina é principalmente via conjugação do glucuronido mediada pela UDP glucuroniltransferase 1A9 (UGT1A9).

Em estudos *in vitro*, a dapagliflozina não inibiu o citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nem induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Assim, não é esperado que a dapagliflozina altere a depuração metabólica de fármacos administrados concomitantemente que são metabolizados por estas enzimas.

#### Efeitos de outros medicamentos na dapagliflozina

Estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando essencialmente um desenho de dose única, sugerem que a farmacocinética da dapagliflozina não é alterada pela metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibose, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan ou sinvastatina.

Após administração concomitante de dapagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos) foi observada uma redução de 22% na exposição sistémica (AUC) à dapagliflozina mas sem efeito clinicamente significativo na excreção

urinária de glucose 24-horas. Não se recomenda qualquer ajuste posológico. Não é esperado um efeito clinicamente relevante com outros indutores (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Após administração concomitante de dapagliflozina com ácido mefenâmico (um inibidor do UGT1A9), foi observado um aumento em 55% da exposição sistémica na dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente relevante na excreção urinária de glucose 24-horas. Não se recomenda qualquer ajuste posológico.

#### Efeitos da dapagliflozina noutros medicamentos

Em estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando essencialmente um desenho de dose única, a dapagliflozina não alterou a farmacocinética da metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan, digoxina (um substrato da P-gp) ou varfarina (S-varfarina, um substrato do CYP2C9), ou os efeitos anticoagulantes da varfarina medidos pela Razão Normalizada Internacional (INR). A associação de uma dose única de dapagliflozina 20 mg e sinvastatina (um substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 19% na AUC da sinvastatina e num aumento de 31% na AUC do ácido sinvastatina. O aumento da exposição da sinvastatina e do ácido sinvastatina não foram considerados clinicamente relevantes.

#### Outras interações

Não foram estudados os efeitos do tabagismo, dieta, produtos à base de plantas e consumo de álcool na farmacocinética da dapagliflozina.

#### Interferência com o teste 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o teste 1,5-AG dado que as determinações do 1,5-AG não são fiáveis na avaliação do controlo glicémico em doentes a tomar inibidores SGLT2. Utilize métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de dapagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em ratos revelaram toxicidade no desenvolvimento dos rins no período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez humana (ver secção 5.3). Pelo que, não se recomenda a utilização de dapagliflozina durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

Quando é detetada gravidez, o tratamento com dapagliflozina deve ser interrompido.

#### Amamentação

Desconhece-se se a dapagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram a excreção de dapagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação (ver secção 5.3). Não pode ser excluído o risco em recém-nascidos/lactentes. A dapagliflozina não deve ser utilizada durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não foi estudado o efeito da dapagliflozina na fertilidade nos humanos. A dapagliflozina não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos machos e fêmeas com as doses testadas.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Edistride sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a dapagliflozina é utilizada em associação com uma sulfonilureia ou insulina.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Numa análise agrupada pré-especificada de 13 estudos controlados com placebo, 2.360 indivíduos foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 2.295 foram tratados com placebo.

A reação mais frequentemente notificada foi a hipoglicemia, sendo dependente do tipo de terapêutica de base utilizada em cada estudo. A frequência de episódios *minor* de hipoglicemia foi semelhante entre grupos de tratamento, incluindo placebo, com exceção dos estudos de terapêutica adjuvante à sulfonilurea (SU) e adjuvante à insulina. Terapêuticas de associação com sulfonilureia e adjuvante à insulina tiveram taxas mais elevadas de hipoglicemia (ver *Hipoglicemia* abaixo).

### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em ensaios clínicos controlados com placebo. Nenhuma foi identificada como relacionada com a dose. As reações adversas abaixo estão listadas por frequência e classes de sistema de órgãos (CSO). As categorias de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos controlados com placebo<sup>a</sup>

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes*</b>	<b>Pouco frequentes**</b>	<b>Raros</b>
<i>Infeções e infestações</i>		Vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas <sup>*,b,c</sup> Infeção do trato urinário <sup>*,b,d</sup>	Infeção fúngica <sup>**</sup>	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Hipoglicemia (quando utilizado com SU ou insulina) <sup>b</sup>		Depleção de volume <sup>b,e</sup> Sede <sup>**</sup>	Cetoacidose diabética <sup>i</sup>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Tonturas		
<i>Doenças gastrointestinais</i>			Obstipação <sup>**</sup> Boca seca <sup>**</sup>	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Dorsalgia <sup>*</sup>		
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Disúria Poliúria <sup>*,f</sup>	Noctúria <sup>**</sup> Compromisso renal <sup>**,b</sup>	
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Prurido vulvovaginal <sup>**</sup> Prurido genital <sup>**</sup>	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Hematócrito aumentado <sup>g</sup> Clearance renal da creatina diminuída <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>h</sup>	Creatininemia aumentada <sup>**,b</sup> Ureia sérica aumentada <sup>**</sup> Peso diminuído <sup>**</sup>	

<sup>a</sup>A tabela mostra dados até às 24-semanas (curta duração) independentemente do resgate glicémico.

<sup>b</sup>Ver abaixo subsecção correspondente para informação adicional.



<sup>c</sup>Vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas inclui, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: infecção vulvovaginal micótica, infecção vaginal, balanite, infecção fúngica genital, candidíase vulvovaginal, vulvovaginite, balanite por *Candida*, candidíase genital, infecção genital, infecção genital masculina, infecção peniana, vulvite, vaginite bacteriana, abscesso vulvar.

<sup>d</sup>Infeção do trato urinário inclui os seguintes termos preferenciais, listados por ordem de frequência notificada: infecção do trato urinário, cistite, infecção do trato urinário por *Escherichia*, infecção das vias geniturinárias, pielonefrite, trigonite, uretrite, infecção renal e prostatite.

<sup>e</sup>Depleção de volume inclui, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: desidratação, hipovolémia, hipotensão.

<sup>f</sup>Poliúria inclui os termos preferenciais: poliaquiúria, poliúria, aumento do débito urinário.

<sup>g</sup>Variações médias desde o início no hematócrito foram de 2,30% para dapagliflozina 10 mg *versus* -0,33% para placebo. Valores de hematócrito > 55% foram notificados em 1,3% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg *versus* 0,4% dos indivíduos placebo.

<sup>h</sup>Porcentagem média de variação desde o início para dapagliflozina 10 mg *versus* placebo, foi respetivamente: colesterol total 2,5% *versus* 0,0%; colesterol HDL 6,0% *versus* 2,7%; colesterol LDL 2,9% *versus* -1,0%; triglicéridos -2,7% *versus* -0,7%.

<sup>i</sup>ver secção 4.4

\*Notificadas em  $\geq 2\%$  dos indivíduos e mais  $\geq 1\%$  e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

\*\*Notificadas pelo investigador como possivelmente relacionadas, provavelmente relacionadas ou relacionadas com o tratamento do estudo e notificadas em  $\geq 0,2\%$  dos indivíduos e mais  $\geq 0,1\%$  e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia depende do regime terapêutico de base utilizado em cada estudo.

Nos estudos da dapagliflozina em monoterapia, em associação com metformina ou em associação com sitagliptina (com ou sem metformina), a frequência de episódios *minor* de hipoglicemia foi semelhante (< 5%) entre grupos de tratamento, incluindo placebo, até às 102 semanas de tratamento. Ao longo de todos os estudos, acontecimentos graves de hipoglicemia foram pouco frequentes e comparáveis entre grupos tratados com dapagliflozina ou placebo. Estudos de terapêuticas adjuvantes à sulfonilureia e adjuvantes à insulina tiveram taxas superiores de hipoglicemia (ver secção 4.5).

Num estudo adjuvante à glimepirida, nas semanas 24 e 48, episódios *minor* de hipoglicemia foram notificados mais frequentemente no grupo de tratamento com dapagliflozina 10 mg mais glimepirida (6,0% e 7,9%, respetivamente) do que no grupo placebo mais glimepirida (2,1% e 2,1%, respetivamente).

Num estudo adjuvante à insulina, foram notificados episódios *major* de hipoglicemia em 0,5% e 1,0% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg mais insulina nas Semanas 24 e 104, respetivamente, e em 0,5% dos indivíduos dos grupos tratados com placebo mais insulina nas Semanas 24 e 104. Nas Semanas 24 e 104, foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia, respetivamente, em 40,3% e 53,1% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg mais insulina e em 34,0% e 41,6% dos indivíduos que receberam placebo mais insulina.

Num estudo adjuvante à metformina e uma sulfonilureia, até às 24 semanas, não foram notificados episódios *major* de hipoglicemia. Foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia em 12,8% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg mais metformina e uma sulfonilureia e em 3,7% dos indivíduos que receberam placebo mais metformina e uma sulfonilureia.

##### Depleção de volume

Foram notificadas reações relacionadas com a depleção de volume (incluindo, notificações de desidratação, hipovolémia ou hipotensão) em 1,1% e 0,7% dos indivíduos que foram tratados com dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente; ocorreram < 0,2% de reações graves nos indivíduos distribuídas entre a dapagliflozina 10 mg e o placebo (ver secção 4.4).

### Vulvovaginites, balanites e infeções genitais relacionadas

Foram notificadas vulvovaginites, balanites e infeções genitais relacionadas em 5,5% e 0,6% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. A maioria das infeções foram ligeiras a moderadas, e os indivíduos responderam ao ciclo inicial de tratamento convencional e raramente resultaram em interrupção do tratamento com dapagliflozina. Estas infeções foram mais frequentes em mulheres (8,4% e 1,2% para dapagliflozina e placebo, respetivamente), e indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter infeção recorrente.

### Infeções do trato urinário

Infeções do trato urinário foram mais frequentemente notificadas para dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo (4,7% versus 3,5%, respetivamente; ver secção 4.4). A maioria das infeções foram ligeiras a moderadas, e os indivíduos responderam ao ciclo inicial de tratamento convencional e raramente resultaram em interrupção do tratamento com dapagliflozina. Estas infeções foram mais frequentes em mulheres, e indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter infeção recorrente.

### Creatinina aumentada

Reações adversas ao fármaco relacionadas com creatinina aumentada foram agrupadas (p.ex. clearance renal da creatina diminuída, compromisso renal, creatinemia aumentada e taxa de filtração glomerular diminuída). Este agrupamento de reações foi notificado em 3,2% e 1,8% de doentes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Em doentes com função renal normal ou compromisso renal ligeiro (TFGe inicial  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) este agrupamento de reações foi notificado em 1,3% e 0,8% dos doentes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Estas reações foram mais frequentes em doentes com TFGe inicial  $\geq 30$  e  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg vs 9,3% placebo).

Uma avaliação adicional de doentes que tiveram acontecimentos adversos renais relacionados mostrou que a maioria teve variações na creatinina sérica de  $\leq 0,5$  mg/dl desde o início. Os aumentos na creatinina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo ou reversíveis após interrupção do tratamento.

### Hormona paratiroide (HPT)

Pequenos aumentos nos níveis séricos de HPT foram observados sendo os aumentos superiores em indivíduos com concentrações iniciais de HPT mais elevadas. Medições da densidade mineral óssea em doentes com função renal normal ou com compromisso ligeiro da função renal não indicaram perda de massa óssea durante um período de tratamento de dois anos.

### Neoplasias malignas

Durante os ensaios clínicos, a proporção global de indivíduos com tumores malignos ou não especificados foi semelhante entre os tratados com dapagliflozina (1,50%) e placebo/comparador (1,50%), e nos dados em animais não existiram sinais de carcinogenicidade ou mutagenicidade (ver secção 5.3). Ao considerar os casos de tumores que ocorrem nos diferentes sistemas de órgãos, o risco relativo associado a dapagliflozina foi superior a 1 para alguns tumores (bexiga, próstata, mama) e inferior a 1 para outros (p.ex. sangue e sistema linfático, ovários, trato renal), não resultando num aumento do risco global de tumor associado a dapagliflozina. O aumento/diminuição do risco não foi estatisticamente significativo em qualquer um dos sistemas de órgãos. Considerando a falta de dados tumorais em estudos não clínicos, bem como a curta latência entre a primeira exposição ao fármaco e o diagnóstico de tumor, uma relação causal é considerada improvável. Uma vez que o desequilíbrio numérico de tumores da mama, bexiga e próstata deve ser cuidadosamente considerado, este será investigado em estudos pós-autorização.

### Populações especiais

#### Idosos ( $\geq 65$ anos)

Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, as reações adversas relacionadas com compromisso ou insuficiência renal foram notificadas em 7,7% dos indivíduos tratados com dapagliflozina e 3,8% dos indivíduos tratados com placebo (ver secção 4.4).

A reação adversa notificada com mais frequência para a função renal foi o aumento sérico da creatinina. A maioria destas reações foram transitórias e reversíveis. Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, reações adversas de depleção de volume, notificadas mais frequentemente como hipotensão, foram notificadas em 1,7% e 0,8% em indivíduos tratados com dapagliflozina e indivíduos tratados com placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

A dapagliflozina não revelou toxicidade em indivíduos saudáveis com doses orais únicas até 500 mg (50 vezes a dose humana máxima recomendada). Estes indivíduos apresentavam glucose detetável na urina relacionada com a dose para um período de tempo (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem notificações de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico, e sem efeito clinicamente relevante no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia foi similar ao placebo. Em estudos clínicos, em que doses diárias de toma única até 100 mg (10 vezes a dose humana máxima recomendada) foram administradas durante 2 semanas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia foi ligeiramente superior à do placebo e não foi relacionada com a dose. As taxas de acontecimentos adversos incluindo desidratação ou hipotensão foram semelhantes ao placebo e não houve alterações relacionadas com a dose, clinicamente significativas, nos resultados laboratoriais, incluindo eletrólitos séricos e biomarcadores da função renal.

Em caso de sobredosagem, devem ser iniciadas medidas de suporte adequadas de acordo com o estado clínico do doente. Não foi estudada a remoção de dapagliflozina por hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes. Outros fármacos hipoglicemiantes excluindo insulina, código ATC: A10BX09

#### Mecanismo de ação

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente ( $K_i$ : 0,55 nM), seletivo e reversível, do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2).

O SGLT2 é expresso seletivamente no rim sem expressão detetável em mais de 70 outros tecidos incluindo fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. O SGLT2 é o transportador predominantemente responsável pela reabsorção da glucose proveniente da filtração glomerular de volta para a circulação. Apesar da presença de hiperglicemia na diabetes tipo 2, a reabsorção da glucose filtrada persiste. A dapagliflozina melhora os níveis de glicemia em jejum e pós-prandial ao reduzir a reabsorção renal da glucose, o que conduz à excreção urinária da glucose. Esta excreção da glucose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, e continua ao longo do intervalo de administração de 24-horas e mantém-se durante o tratamento. A quantidade de glucose eliminada pelo rim através deste mecanismo é dependente da concentração glicémica e da TFG. A dapagliflozina não prejudica a produção normal de glucose endógena em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina atua independentemente da secreção de insulina e da ação da insulina. Em estudos clínicos com Edistride foi observada melhoria no modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA células-beta).

A excreção urinária de glucose (glicosúria) induzida pela dapagliflozina está associada a perda calórica e redução de peso. A inibição do co-transportador de sódio e glucose pela dapagliflozina está também associada a diurese ligeira e natriurese transitória.

A dapagliflozina não inibe outros transportadores da glucose importantes no transporte da glucose para o interior dos tecidos periféricos e é > 1.400 vezes mais seletiva para o SGLT2 *versus* o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção da glucose no intestino.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, foi observado um aumento da quantidade de glucose excretada na urina após administração de dapagliflozina. Em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, numa dose de dapagliflozina 10 mg/dia durante 12 semanas, foram excretadas aproximadamente 70 g de glucose na urina por dia (correspondentes a 280 kcal/dia). Evidência sustentada de excreção de glucose foi observada em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 aos quais foi administrado 10 mg/dia de dapagliflozina até 2 anos.

Esta excreção urinária de glucose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e num aumento do volume urinário em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2. O aumento do volume urinário em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com dapagliflozina 10 mg manteve-se até às 12 semanas e aproximou-se dos 375 ml/dia. O aumento do volume urinário foi associado a um aumento pequeno e transitório na excreção urinária de sódio, o qual não esteve associado a alterações nas concentrações de sódio sérico.

A excreção urinária de ácido úrico também aumentou transitoriamente (durante 3-7 dias) e foi acompanhada por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico. Às 24 semanas, as reduções na concentração de ácido úrico sérico variaram entre -48,3 até -18,3 micromoles/l (-0,87 até -0,33 mg/dl).

#### Eficácia e segurança clínicas

Treze ensaios clínicos controlados, aleatorizados, e em dupla ocultação, foram realizados em 6.362 indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, para avaliar a eficácia e segurança de Edistride. Nestes estudos, 4.273 indivíduos foram tratados com dapagliflozina. Em doze estudos a duração do tratamento foi de 24 semanas, 8 incluíram extensões de longa duração num intervalo de 24 até 80 semanas (até um total de duração de 104 semanas), e um estudo teve a duração de 52 semanas com extensões de longa duração de 52 e 104 semanas (duração total do estudo de 208 semanas). A duração média da diabetes era de 1,4 até 16,9 anos. Cinquenta e dois por cento (52%) tinham compromisso renal ligeiro e 11% tinham compromisso renal moderado. Cinquenta e um por cento (51%) dos indivíduos eram homens, 84% eram caucasianos, 9% eram asiáticos, 3% eram de raça negra e 4% eram de outros grupos raciais. Oitenta por cento (80%) dos indivíduos tinham índice de massa corporal (IMC)  $\geq 27$ . Além disso, dois estudos de 12 semanas, controlados com placebo foram realizados em doentes com controlo inadequado da diabetes tipo 2 e hipertensão.

#### Controlo glicémico

##### Monoterapia

Foi realizado um estudo controlado com placebo, em dupla ocultação, com uma duração de 24 semanas (com um período de extensão adicional) para avaliar a segurança e eficácia da monoterapia com Edistride em indivíduos com controlo inadequado da diabetes *mellitus* tipo 2. O tratamento uma vez por dia com dapagliflozina resultou em reduções da HbA1c estatisticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) em comparação com placebo (Tabela 2).

No período de extensão, as reduções da HbA1c foram sustentadas até à 102 Semana (-0,61%, e -0,17% variação média ajustada desde o início para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente).

Tabela 2. Resultados na 24 Semana (LOCF<sup>a</sup>) de um estudo de dapagliflozina controlado com placebo em monoterapia

	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	70	75
<b>HbA1c (%)</b>		
<b>Inicial (média)</b>	8,01	7,79
Varição desde o início <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
<b>Indivíduos (%) atingiram:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7%</b>		
Ajuste inicial	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Inicial (média)	94,13	88,77
Varição desde o início <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

<sup>a</sup>LOCF: Última observação (anterior ao resgate para doentes resgatados) efetuada

<sup>b</sup>Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

<sup>c</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

\* valor-p < 0,0001 *versus* placebo

<sup>§</sup>Não avaliado para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial para os objetivos secundários finais

#### *Terapêutica de associação*

Num estudo de não-inferioridade, controlado com ativo, de 52 semanas (com períodos de extensão de 52 e 104 semanas), Edistride foi avaliado como terapêutica adjuvante à metformina em comparação com a sulfonilureia (glipizida) como terapêutica adjuvante à metformina em indivíduos com controlo glicémico inadequado (HbA1c > 6,5% e ≤ 10%). Os resultados demonstraram uma redução média semelhante da HbA1c desde o início até à 52 Semana, em comparação com a glipizida, demonstrando não-inferioridade (Tabela 3). Na 104 Semana, a variação média ajustada desde o início da HbA1c foi de -0,32% para dapagliflozina e -0,14% para a glipizida. Na 208 Semana, a variação média ajustada desde o valor inicial de HbA1c foi de -0,10% para dapagliflozina e 0,20% para glipizida. Nas 52, 104 e 208 semanas, uma proporção significativamente menor de indivíduos no grupo tratado com dapagliflozina (3,5%, 4,3% e 5,0%, respetivamente) experimentou pelo menos um acontecimento de hipoglicemia em comparação com o grupo tratado com glipizida (40,8%, 47,0% e 50,0%, respetivamente). A proporção de indivíduos que permaneceram no estudo na 104 Semana e 208 Semana foi 56,2% e 39,7% para o grupo tratado com dapagliflozina e 50,0% e 34,6% para o grupo tratado com glipizida.

Tabela 3. Resultados na 52 Semana (LOCF<sup>a</sup>) num estudo controlado com ativo comparando dapagliflozina à glipizida em associação à metformina

<b>Parâmetro</b>	<b>Dapagliflozina + metformina</b>	<b>Glipizida + metformina</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Inicial (média)	7,69	7,74
Varição desde o início <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Diferença da glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Inicial (média)	88,44	87,60
Varição desde o início <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Diferença da glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Última observação efetuada

<sup>b</sup>Indivíduos aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

<sup>c</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

<sup>d</sup>Não-inferior à glipizida + metformina

\* valor-p < 0,0001

Dapagliflozina em terapêutica adjuvante à metformina, glimepirida, metformina e uma sulfonilureia, sitagliptina (com ou sem metformina) ou insulina resultou às 24 semanas em reduções estatisticamente significativas da HbA1c em comparação com indivíduos tratados com placebo (p < 0,0001; Tabelas 4, 5 e 6).

As reduções na HbA1c observadas na 24 Semana foram sustentadas nos estudos de associação combinada (glimepirida e insulina) com dados da 48-semana (glimepirida) e com dados até à 104-semana (insulina). Na 48 Semana, quando associada à sitagliptina (com ou sem metformina), a variação média ajustada desde o início para a dapagliflozina 10 mg e placebo foi de -0,30% e 0,38%, respetivamente. Para o estudo de associação à metformina, as reduções da HbA1c foram sustentadas até à 102 Semana (-0,78% e 0,02% variação média ajustada desde o início para 10 mg e placebo, respetivamente). Na 104 Semana para a insulina (com ou sem adição de medicamentos hipoglicemiantes orais), as reduções da HbA1c foram de -0,71% e -0,06% da variação média ajustada desde o início para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Nas Semanas 48 e 104, a dose de insulina permaneceu estável comparativamente ao início em indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg com uma dose média de 76 UI/dia. No grupo placebo houve um aumento médio de 10,5 UI/dia e 18,3 UI/dia desde o início (dose média de 84 e 92 UI/dia) nas Semanas 48 e 104, respetivamente. A proporção de indivíduos que permaneceram no estudo na 104 Semana foi de 72,4% para o grupo de tratamento com dapagliflozina 10 mg e 54,8% para o grupo placebo.

Tabela 4. Resultados da 24 semana (LOCF<sup>a</sup>) de estudos controlados com placebo da dapagliflozina em associação combinada com metformina ou sitagliptina (com ou sem metformina)

	Associação combinada			
	Metformina <sup>1</sup>		Inibidor DPP-4 (sitagliptina <sup>2</sup> ) ± Metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Inicial (média)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variação desde o início <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
<b>Indivíduos (%) atingiram:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7%</b>				
Ajustada para início	40,6**	25,9		
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Inicial (média)	86,28	87,74	91,02	89,23
Variação desde o início <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

<sup>1</sup>Metformina ≥ 1500 mg/dia; <sup>2</sup>sitagliptina 100 mg/dia

<sup>a</sup>LOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada

<sup>b</sup>Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

<sup>c</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

\* valor-p < 0,0001 *versus* placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais

\*\* valor-p < 0,05 *versus* placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais

Tabela 5. Resultados da 24 semana de estudos controlados com placebo de dapagliflozina em associação combinada com sulfonilureia (glimepirida) ou metformina e uma sulfonilureia

<b>Associação combinada</b>				
	<b>Sulfonilureia (glimepirida<sup>1</sup>)</b>		<b>Sulfonilureia + Metformina<sup>2</sup></b>	
	<b>Dapagliflozina 10 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Inicial (média)	8,07	8,15	8,08	8,24
Variação desde o início <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
<b>Indivíduos (%) atingiram: HbA1c &lt; 7% (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Ajustada para início	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Peso corporal (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Inicial (média)	80,56	80,94	88,57	90,07
Variação desde o início <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>glimepirida 4 mg/dia; <sup>2</sup>Metformina (formulações de libertação imediata ou prolongada)  $\geq$  1500 mg/dia mais a dose máxima tolerada, que tem de ser pelo menos metade da dose máxima, de uma sulfonilureia durante pelo menos 8 semanas antes da aleatorização

<sup>a</sup>Doentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

<sup>b</sup>Colunas 1 e 2, HbA1c analisada utilizando LOCF (ver nota de rodapé d); Colunas 3 e 4, HbA1c analisada usando LRM (ver nota de rodapé e)

<sup>c</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

<sup>d</sup>LOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada

<sup>e</sup>LRM: análise longitudinal de medidas repetidas

\* valor-p < 0,0001 *versus* placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais



Tabela 6. Resultados na 24 Semana (LOCF<sup>a</sup>) de um estudo controlado com placebo de dapagliflozina em associação com insulina (isolada ou com outros medicamentos orais hipoglicemiantes)

Parâmetro	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
	+ insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes <sup>2</sup>	+ insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes <sup>2</sup>
N <sup>b</sup>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Inicial (média)	8,58	8,46
Varição desde o início <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Inicial (média)	94,63	94,21
Varição desde o início <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Dose média diária de insulina (UI)<sup>1</sup></b>		
Inicial (média)	77,96	73,96
Varição desde o início <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Indivíduos com redução de pelo menos 10% (%) da dose média diária de insulina	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Última observação (anterior ou na data da primeira titulação da insulina, se necessário) efetuada

<sup>b</sup>Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

<sup>c</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial e presença de medicamentos orais hipoglicemiantes

\*valor-p < 0,0001 *versus* placebo + insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes

\*\*valor-p < 0,05 *versus* placebo + insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes

<sup>1</sup>Regimes de titulação de insulina (incluindo ação rápida, intermédia, e insulina basal) apenas permitido no caso dos indivíduos que cumpriam os critérios de GPJ pré-definidos.

<sup>2</sup>No início, cinquenta por cento dos indivíduos estavam em monoterapia com insulina; 50% estavam a fazer 1 ou 2 medicamentos orais hipoglicemiantes em adição à insulina: deste último grupo, 80% estava a fazer metformina isolada, 12% estava a fazer metformina mais terapêutica com sulfonilureia, e os restantes estavam a fazer outros medicamentos orais hipoglicemiantes.

#### *Glucose plasmática em jejum*

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em monoterapia ou em associação à metformina, glimepirida, metformina e uma sulfonilureia, sitagliptina (com ou sem metformina) ou insulina resultou em reduções estatisticamente significativas da glucose plasmática em jejum (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) em comparação com placebo (-0,33 a 0,21 mmol/l [-6,0 a 3,8 mg/dl]). Este efeito foi observado na 1 Semana de tratamento e manteve-se nos estudos com extensão até à 104 Semana.

#### *Glucose pós-prandial*

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação à glimepirida resultou em reduções estatisticamente significativas da glucose pós-prandial em 2-horas, às 24 semanas e manteve-se até à 48 Semana.

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação à sitagliptina (com ou sem metformina) resultou em reduções da glucose pós-prandial em 2-horas, às 24 semanas e manteve-se até à 48 Semana.

#### *Peso corporal*

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação à metformina, glimepirida, metformina e uma sulfonilureia, sitagliptina (com ou sem metformina) ou insulina resultou em reduções estatisticamente

significativas de peso corporal às 24 semanas ( $p < 0,0001$ , Tabelas 4 e 5). Estes efeitos foram mantidos nos ensaios de longa duração. Às 48 semanas, a diferença para a dapagliflozina em associação à sitagliptina (com ou sem metformina) em comparação com placebo foi -2,22 kg. Às 102 semanas, a diferença para dapagliflozina em associação à metformina em comparação com placebo, ou em associação à insulina em comparação com placebo foi de -2,14 e -2,88 kg, respetivamente.

Como terapêutica de associação à metformina, num estudo de não-inferioridade controlado com substância ativa, a dapagliflozina teve como resultado reduções estatisticamente significativas de peso corporal em comparação com glipizida de -4,65 kg às 52 semanas ( $p < 0,0001$ , Tabela 3) que foram mantidas até às 104 e 208 semanas (-5,06 kg e -4,38 kg, respetivamente).

Um estudo de 24 semanas, em 182 indivíduos diabéticos utilizando a absorciometria com radiação-X de dupla energia (DXA) para avaliar a composição corporal revelou reduções com dapagliflozina 10 mg associada a metformina em comparação com placebo associado a metformina, respetivamente, em peso corporal e massa gorda corporal medida pela DXA ao invés de tecido magro ou perda de líquido. O tratamento com Edistride mais metformina revelou uma diminuição numérica no tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina num subestudo com imagiologia de ressonância magnética.

#### *Tensão arterial*

Numa análise combinada pré-especificada de 13 estudos controlados com placebo, o tratamento com dapagliflozina 10 mg originou uma variação da tensão arterial sistólica desde o início de -3,7 mmHg e tensão arterial diastólica de -1,8 mmHg *versus* tensão arterial sistólica de -0,5 mmHg e tensão arterial diastólica de -0,5 mmHg para o grupo placebo na 24 Semana. Reduções semelhantes foram observadas até às 104 semanas.

Em dois estudos de 12 semanas, controlados com placebo um total de 1.062 doentes com controlo inadequado da diabetes tipo 2 e hipertensão (apesar da pré-existência de tratamento estável com um IECA ou ARA num estudo e de um IECA ou ARA associado a tratamento anti-hipertensor adicional noutro estudo) foram tratados com dapagliflozina 10 mg ou placebo. Na Semana 12 para ambos os estudos, dapagliflozina 10 mg mais tratamento antidiabético habitual proporcionaram melhoria na HbA1c e diminuição da tensão arterial sistólica corrigida do placebo em média em 3,1 e 4,3 mmHg, respetivamente.

#### *Segurança cardiovascular*

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos cardiovasculares no programa clínico. No início do programa clínico, 34,4% dos indivíduos tinha história de doença cardiovascular (excluindo hipertensão) e 67,9% tinham hipertensão. Os episódios cardiovasculares foram avaliados por um comité de adjudicação independente. O objetivo primário foi o tempo até ao primeiro acontecimento de um dos seguintes desfechos: morte cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio (EM) ou hospitalização por angina instável. Os primeiros episódios ocorreram a uma taxa de 1,62% por doente-ano em indivíduos tratados com dapagliflozina e 2,06% em indivíduos no tratamento comparador, por doente-ano. A taxa de risco (*hazard ratio*) comparando a dapagliflozina ao comparador foi 0,79 (Intervalo de confiança [IC] 95%: 0,58; 1,07), indicando que nesta análise Edistride não está associado com um aumento do risco cardiovascular em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2. A morte cardiovascular, EM e AVC foram observados com uma taxa de risco (*hazard ratio*) de 0,77 (IC 95%: 0,54; 1,10).

#### *Doentes com compromisso renal*

*Compromisso renal moderado (TFGe  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

A eficácia da dapagliflozina foi também avaliada separadamente num estudo específico de indivíduos diabéticos com compromisso renal moderado (252 indivíduos com TFGe média de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). A variação média desde o início na HbA1c às 24 semanas foi de -0,44% e -0,33%, para dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente.

#### *Doentes com HbA1c inicial $\geq 9\%$*

Numa análise pré-especificada de indivíduos com HbA1c inicial  $\geq 9,0\%$ , o tratamento com dapagliflozina 10 mg resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c na 24ª semana em monoterapia (variação média ajustada desde o início:  $-2,04\%$  e  $0,19\%$  para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente) e como adjuvante à metformina (variação média ajustada desde o início:  $-1,32\%$  e  $-0,53\%$  para a dapagliflozina e placebo, respetivamente).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dapagliflozina em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A dapagliflozina foi rapidamente e bem absorvida após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas da dapagliflozina ( $C_{max}$ ) foram geralmente atingidas num período de 2 horas após administração no estado de jejum. Em estado estacionário, a média geométrica dos valores  $C_{max}$  e  $AUC_{\tau}$  da dapagliflozina após administração uma vez dia de doses de 10 mg de dapagliflozina foi de 158 ng/ml e 628 ng h/ml, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após administração de uma dose de 10 mg é de 78%. A administração com uma refeição rica em gordura diminuiu a  $C_{max}$  da dapagliflozina até 50% e prolongou o  $t_{max}$  em aproximadamente 1 hora, mas não alterou a AUC em comparação com o estado de jejum. Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas. Assim, Edistride pode ser administrado com ou sem alimentos.

### Distribuição

A dapagliflozina liga-se às proteínas em aproximadamente 91%. A ligação às proteínas não é alterada nas várias fases da doença (p.ex. compromisso hepático ou renal). A média em estado estacionário do volume de distribuição da dapagliflozina foi 118 litros.

### Biotransformação

A dapagliflozina é extensamente metabolizada, primariamente para produzir dapagliflozina 3-O-glucuronido, que é um metabolito inativo. A dapagliflozina 3-O-glucuronido ou outros metabolitos não contribuem para os efeitos hipoglicemiantes. A formação de dapagliflozina 3-O-glucuronido é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rim, e o metabolismo mediado pelo CYP foi uma via menor de eliminação nos humanos.

### Eliminação

A média de semi-vida ( $t_{1/2}$ ) terminal plasmática para a dapagliflozina foi de 12,9 horas após uma dose oral única de dapagliflozina 10 mg em indivíduos saudáveis. A média de depuração total sistémica da dapagliflozina administrada por via intravenosa foi de 207 ml/min. A dapagliflozina e os seus metabolitos são eliminados primariamente por excreção pelas vias urinárias, sendo menos de 2% na forma de dapagliflozina inalterada. Após administração de uma dose de 50 mg de dapagliflozina- $[C^{14}]$ , 96% foi recuperado, 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose foi excretada na forma de fármaco de origem.

### Linearidade

A exposição à dapagliflozina aumentou proporcionalmente com o aumento da dose da dapagliflozina ao longo do intervalo 0,1 a 500 mg e a sua farmacocinética não sofreu alterações ao longo do tempo após doses diárias repetidas até 24 semanas.

### Populações especiais

#### Compromisso renal

Em estado estacionário (dapagliflozina 20 mg, uma vez dia, durante 7 dias), indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (determinado por depuração plasmática iohexol) tinham médias superiores de exposição sistémica da dapagliflozina em 32%, 60% e 87%, respetivamente, do que os indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal. Em estado estacionário, a excreção urinária de glucose 24 horas foi altamente dependente da função renal

e foram excretadas 85, 52, 18 e 11 g de glucose/dia por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal ou compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. O impacto da hemodiálise na exposição à dapagliflozina não é conhecido.

#### Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe Child-Pugh A e B), a média da  $C_{max}$  e AUC da dapagliflozina era mais elevada em 12% e 36%, respetivamente, em comparação com indivíduos controlo saudáveis. Estas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. Em indivíduos com compromisso hepático grave (classe Child-Pugh C) as médias da  $C_{max}$  e AUC da dapagliflozina foram 40% e 67% superiores do que os controlos saudáveis, respetivamente.

#### Idosos ( $\geq 65$ anos)

Não existe aumento clinicamente significativo na exposição baseado apenas na idade em indivíduos até aos 70 anos de idade. Contudo, um aumento na exposição devido à diminuição da função renal relacionado com a idade pode ser esperado. Não existem dados suficientes para permitir conclusões relativamente à exposição em doentes com idade  $> 70$  anos.

#### População pediátrica

A farmacocinética não foi estudada na população pediátrica.

#### Género

Calcula-se que a  $AUC_{ss}$  média da dapagliflozina em mulheres seja 22% mais elevada do que nos homens.

#### Raça

Não existiram diferenças clinicamente relevantes nas exposições sistémicas entre as raças caucasiana, negra ou asiática.

#### Peso corporal

Foi observada diminuição da exposição à dapagliflozina com o aumento de peso. Consequentemente, doentes com baixo peso podem de alguma forma sofrer um aumento da exposição e doentes com peso elevado podem de alguma forma sofrer diminuição da exposição. Contudo, as diferenças na exposição não foram consideradas clinicamente significativas.

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

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade. A dapagliflozina não induziu tumores quer em murganhos ou ratos em quaisquer das doses avaliadas nos estudos de carcinogenicidade a dois-anos.

#### Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

A administração direta de dapagliflozina a ratos jovens recém-desmamados, e a exposição indireta durante o fim da gravidez (período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez no que respeita a maturação renal humana) e aleitamento, estão associados a um aumento da incidência e/ou gravidade da ectasia tubular renal e pélvica nos descendentes.

Num estudo de toxicidade juvenil, quando a dapagliflozina foi diretamente administrada a ratos jovens desde o dia 21 pós-parto até dia 90 pós-parto, ectasias tubulares renais e pélvicas foram notificadas para todos os níveis de dose; a exposição das crias à dose mais baixa testada foi  $\geq 15$  vezes a dose humana máxima recomendada. Estas observações foram associadas a aumentos, relacionados com a dose, no peso do rim e aumento renal macroscópico observado em todas as doses. As ectasias tubulares renais e pélvicas observadas em animais juvenis não foram completamente reversíveis no período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

Num estudo específico de desenvolvimento pré e pós-parto, ratos reprodutores foram tratados desde o dia 6 de gestação até ao dia 21 pós-parto, e as crias foram expostas indiretamente *in utero* e ao longo

do aleitamento. (Um estudo satélite foi realizado para avaliar a exposição da dapagliflozina no leite e crias.) Um aumento da incidência ou gravidade da ectasia pélvica renal foi observada na descendência adulta das mães tratadas embora apenas na dose mais elevada testada (exposições à dapagliflozina da associação das mães e crias foram 1.415 vezes e 137 vezes, respectivamente, o valor humano da dose humana máxima recomendada). Adicionalmente a toxicidade no desenvolvimento foi limitada a reduções relacionadas com a dose no peso corporal da ninhada, e apenas observadas para doses  $\geq 15$  mg/kg/dia (associadas com exposições das crias que são  $\geq 29$  vezes os valores humanos da dose humana máxima recomendada). Toxicidade nas mães foi evidente apenas para a dose mais elevada testada, e limitada a reduções transitórias no peso corporal e consumo de alimentos com a dose. O nível sem efeito adverso observado (NOAEL) na toxicidade de desenvolvimento, na dose mais baixa testada, está associado a exposição sistêmica múltipla materna que é aproximadamente 19 vezes o valor humano da dose humana máxima recomendada.

Adicionalmente em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada em intervalos coincidentes com os períodos de maior organogênese em cada espécie. Não foi observada toxicidade materna nem no desenvolvimento em coelhos em qualquer dose testada; a dose máxima testada está associada com a exposição sistêmica múltipla de aproximadamente 1.191 vezes a dose humana máxima recomendada. Nos ratos, a dapagliflozina não foi nem embrioletal nem teratogênica para exposições até 1.441 vezes a dose humana máxima recomendada.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E406i)

Lactose anidra

Crospovidona (E1202)

Dióxido de silicone (E551)

Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento

Álcool polivinílico (E1203)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister Alu/Alu.

Embalagens de 14, 28 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário não destacáveis.

Embalagens de 30x1 e 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

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

Edistride 5 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/001 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/003 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

Edistride 10 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/006 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/007 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/008 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

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

09 November 2015

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemanha

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Reino Unido

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Itália

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR 5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Edistride 5 mg comprimidos revestidos por película  
dapagliflozina

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

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

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

EU/1/15/1052/001 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/003 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

edistride 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR 10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Edistride 10 mg comprimidos revestidos por película  
dapagliflozina

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

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

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

EU/1/15/1052/006 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/007 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/008 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

edistride 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS DESTACÁVEIS DOSE UNITÁRIA 5 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Edistride 5 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS DESTACÁVEIS DOSE UNITÁRIA 10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Edistride 10 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS CALENDÁRIO NÃO DESTACÁVEIS 5 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Edistride 5 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS CALENÁRIO NÃO DESTACÁVEIS 10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Edistride 10 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Edistride 5 mg comprimidos revestidos por película Edistride 10 mg comprimidos revestidos por película dapagliflozina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Edistride e para que é utilizado**

Edistride contém a substância ativa dapagliflozina. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “antidiabéticos orais”.

- Estes medicamentos são tomados por via oral para a diabetes.
- Eles atuam diminuindo a quantidade de açúcar (glucose) no seu sangue.

Edistride é utilizado para um tipo de diabetes chamada “diabetes *mellitus* tipo 2” em doentes adultos (18 anos de idade ou mais). A “diabetes *mellitus* tipo 2” é o tipo de diabetes que geralmente tem início numa idade mais avançada. Se tem diabetes tipo 2, o seu pâncreas não produz insulina suficiente ou o seu corpo não consegue usar a insulina que produz corretamente. Isto origina níveis elevados de açúcar no seu sangue. Edistride atua removendo o excesso de açúcar do seu corpo através da sua urina.

- Edistride é utilizado se a sua diabetes não pode ser controlada com outros medicamentos para a diabetes, dieta e exercício.
- O seu médico poderá pedir-lhe que tome Edistride isoladamente se é intolerante à metformina ou em conjunto com outros medicamentos para tratar a diabetes. Estes podem ser outros medicamentos tomados por via oral e/ou insulina administrada por injeção.

É importante que continue a seguir as recomendações do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Edistride**

##### **Não tome Edistride:**

- se tem alergia à dapagliflozina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Edistride, e durante o tratamento:

- se tem “diabetes tipo 1” – o tipo que habitualmente tem início quando se é jovem, e o seu corpo não produz qualquer insulina.
- se perder peso rapidamente, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dor de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço invulgares, um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética” – um problema que pode aparecer com a diabetes devido aos níveis elevados de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue, encontrados nas análises. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode estar aumentado num jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, desidratação, reduções súbitas nas doses de insulina, ou um aumento da necessidade de insulina devido a uma grande cirurgia ou doença grave.
- se tem um problema nos rins – o seu médico pode pedir-lhe para tomar um medicamento diferente.
- se tem um problema no fígado – o seu médico pode iniciar o tratamento numa dose mais baixa.
- se tem história de doença grave de coração ou se teve um acidente vascular cerebral (AVC).
- se está a tomar medicamentos para baixar a sua tensão arterial (anti-hipertensores) e tem história de tensão arterial baixa (hipotensão). Encontra mais informação abaixo em **Outros medicamentos e Edistride**.
- se tem valores muito elevados de glucose no seu sangue que podem fazer com que fique desidratado (perder muito líquido do seu corpo). Possíveis sinais de desidratação estão listados no início da secção 4, “Efeitos secundários possíveis”. Informe o seu médico antes de começar a tomar Edistride se tiver algum destes sinais.
- se tiver ou desenvolver náuseas (sensação de mal-estar geral), vómitos ou febre ou se não for capaz de comer ou beber. Estas condições podem causar desidratação. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Edistride até recuperar para prevenir a desidratação.
- se costuma ter infeções nas vias urinárias.
- se tem 75 anos de idade ou mais, não deve começar a tomar Edistride.
- se estiver a tomar outro medicamento para a diabetes que contém “pioglitazona”, não deve começar a tomar Edistride.
- se tem um aumento no valor de glóbulos vermelhos do seu sangue, revelado em análises ao sangue.

Para todos os doentes com diabetes é importante verificar os seus pés regularmente e aderir a qualquer outro conselho sobre cuidados dos pés dado pelo seu profissional de saúde.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Edistride.

## **Função renal**

A sua função renal deverá ser verificada antes de começar a tomar e enquanto tomar este medicamento.

## **Glucose na urina**

Devido ao modo de ação de Edistride, a sua urina dará resultados positivos para açúcar na urina enquanto tomar este medicamento.

## **Crianças e adolescentes**

Edistride não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi estudado nestes doentes.

## **Outros medicamentos e Edistride**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular informe o seu médico:

- se está a tomar um medicamento usado para remover a água do corpo (diurético). O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar Edistride. Possíveis sinais de perda de muito líquido pelo seu corpo estão listados no início da secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.
- se está a tomar outros medicamentos que baixam a quantidade de açúcar no seu sangue como a insulina ou o medicamento ‘sulfonilureia’. O seu médico pode querer reduzir a dose destes medicamentos, para evitar que fique com os níveis de açúcar no sangue baixos (hipoglicemia).

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Deve parar de tomar este medicamento se ficar grávida, uma vez que não é recomendado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de controlar o açúcar no seu sangue durante a gravidez.

Fale com o seu médico se pretende amamentar ou está a amamentar antes de tomar este medicamento. Não utilize Edistride se está a amamentar. Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Edistride sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Tomar este medicamento com outros medicamentos chamados sulfonilureias ou com insulina pode provocar níveis muito baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), que podem causar sintomas como tremores, suores e alterações na visão, e podem afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, se sentir tonturas a tomar Edistride.

### **Edistride contém lactose**

Edistride contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Edistride**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

### **Quanto tomar**

- A dose recomendada é um comprimido 10 mg por dia.
- O seu médico pode recomendar que inicie com uma dose de 5 mg se tiver um problema no fígado.
- O seu médico irá receitar a dose que é certa para si.

### **Como tomar este medicamento**

- Engula o comprimido inteiro com meio copo de água.
- Pode tomar o seu comprimido com ou sem alimentos.
- O comprimido pode ser tomado a qualquer hora do dia. No entanto, tente tomar o comprimido à mesma hora todos os dias. Isto ajudá-lo-á a lembrar-se de o tomar.

O seu médico pode receitar Edistride em associação com outros medicamentos para baixar a quantidade de açúcar no seu sangue. Estes podem ser medicamentos a tomar por via oral ou insulina administrada por injeção. Lembre-se de tomar estes outros medicamentos conforme indicado pelo seu médico. Isto irá ajudá-lo a obter os melhores resultados para a sua saúde.

### **Dieta e exercício**

Para controlar a sua diabetes, deverá prosseguir com a dieta e exercício, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Por conseguinte, é importante que continue a seguir as recomendações do seu

médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício. Em particular, se está a seguir uma dieta de controlo de peso para diabéticos, continue a segui-la enquanto estiver a tomar Edistride.

#### **Se tomar mais Edistride do que deveria**

Se tomou mais comprimidos de Edistride do que deveria, fale com um médico ou vá imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Edistride**

O que fazer se se esqueceu de tomar um comprimido depende de quanto tempo falta para a próxima dose.

- Se faltarem 12 horas ou mais para a próxima dose, tome a dose de Edistride que se esqueceu logo que se lembre. Depois, tome a dose seguinte como habitual.
- Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose, não tome a dose que se esqueceu. Depois tome a sua dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar de Edistride para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Edistride**

Não pare de tomar Edistride sem falar primeiro com o seu médico. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar sem este medicamento.

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

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Deve parar de tomar Edistride e consultar imediatamente um médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:**

- perder muito líquido do seu corpo (desidratação), visto raramente.

Estes são sinais de desidratação:

- boca muito seca ou pegajosa, sentir muita sede
- sensação de muito sono ou cansaço
- urinar pouco ou nada
- batimentos cardíacos acelerados.

- infeção das vias urinárias, visto frequentemente.

Estes são sinais de uma infeção grave das vias urinárias:

- febre e/ou arrepios
- sensação de ardor quando urinar (micção)
- dor nas costas ou de lado.

Embora pouco frequente, se vir sangue na sua urina, informe o seu médico imediatamente.

#### **Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:**

- cetoacidose diabética, raramente observada (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

Estes são sinais de cetoacidose diabética (ver também secção 2 Advertências e precauções):

- aumento dos níveis de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue
- rápida perda de peso
- sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente
- dor de estômago
- sede excessiva
- respiração rápida e profunda
- confusão

- sonolência ou cansaço involuntários
- um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor

Isto pode ocorrer independentemente dos níveis de glicose no sangue. O seu médico pode decidir interromper temporariamente ou permanentemente o seu tratamento com Edistride.

**Consulte o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- valores baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) – quando tomar este medicamento com uma sulfonilureia ou insulina

Estes são sinais de açúcar baixo no sangue:

- tremer, suar, sentir-se muito ansioso, batimentos cardíacos acelerados
- sensação de fome, dor de cabeça, alterações na visão
- uma mudança no humor ou sensação de confusão.

O seu médico irá dizer-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver algum dos sinais acima.

**Outros efeitos secundários enquanto tomar Edistride:**

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeção genital (candidíase) no seu pênis ou vagina (sinais podem incluir irritação, comichão, corrimento anormal ou odor)
- dor nas costas
- urinar mais do que o habitual ou sentir necessidade de urinar com mais frequência
- alterações no valor de colesterol ou gorduras no seu sangue (demonstrado nas análises)
- alterações no valor de glóbulos vermelhos no seu sangue (demonstrado nas análises)
- tonturas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- sede
- prisão de ventre
- acordar durante a noite para urinar
- boca seca
- diminuição de peso
- alterações nas análises laboratoriais ao sangue (por exemplo creatinina ou ureia)
- função renal diminuída

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Edistride**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.



## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Edistride

- A substância ativa é dapagliflozina.  
Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Edistride 5 mg contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina.  
Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Edistride 10 mg contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina.
- Os outros componentes são:
  - núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460i), lactose anidra (ver secção 2 “Edistride contém lactose”), crospovidona (E1202), dióxido de sílica (E551), estearato de magnésio (E470b).
  - revestimento: álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Edistride e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos revestidos por película de Edistride 5 mg são amarelos e redondos com diâmetro de 0,7 cm. Têm “5” impresso numa face e “1427” na outra face.
- Os comprimidos revestidos por película de Edistride 10 mg são amarelos e em forma de diamante de aproximadamente 1,1 x 0,8 cm na diagonal. Têm “10” impresso numa face e “1428” na outra face.

Os comprimidos de Edistride 5 mg e os comprimidos de Edistride 10 mg estão disponíveis em blisters de alumínio em embalagens de 14, 28 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário não destacáveis e 30x1 ou 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

### Fabricante

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemanha

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Reino Unido

Bristol-Myers Squibb Company  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Itália

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

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

Laboratorio Tau, S. A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Anexo IV**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) são utilizados, juntamente com dieta e exercício físico, em doentes com diabetes de tipo 2, em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para a diabetes.

Em março de 2016, a EMA foi informada pelo titular da autorização de introdução no mercado (titular da AIM) da canagliflozina acerca da quase duplicação dos casos de amputações dos membros inferiores em indivíduos tratados com canagliflozina em comparação com o placebo, no estudo em curso CANVAS, promovido pelo titular da AIM, relativo a acontecimentos cardiovasculares (CV). Além disso, uma análise do estudo renal em curso CANVAS-R com uma população semelhante à do CANVAS revelou uma desproporção numérica relativamente aos acontecimentos de amputação.

Na sequência da informação recebida pela EMA, o Comité Independente de Monitorização de Dados (CIMD) para os estudos CANVAS e CANVAS-R, que tem acesso a todos os dados desocultados de segurança e resultados CV, recomendou a continuação do estudo, a tomada de medidas para minimizar este potencial risco e que os participantes devem ser adequadamente informados acerca deste risco.

Em 15 de abril de 2016, a Comissão Europeia (CE) desencadeou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004; foi solicitado ao PRAC que avaliasse o impacto na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm canagliflozina, que determinasse se é um problema da classe e que emitisse uma recomendação até 31 de março de 2017 sobre se as autorizações de introdução no mercado relevantes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e se são necessárias medidas provisórias para garantir o uso seguro e eficaz destes medicamentos.

Em 2 de maio de 2016, foi distribuída uma Comunicação Direta aos Profissionais de Saúde (CDPS) para informar os profissionais de saúde de que foi observada, num ensaio clínico com canagliflozina, uma incidência duas vezes maior de amputação dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés); além disso, foi realçada a necessidade de aconselhar os doentes sobre a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A comunicação também pedia aos profissionais de saúde para considerarem a descontinuação do tratamento em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação.

Além disso, o PRAC considerou que não era possível excluir um efeito de classe, pois todos os inibidores do SGLT2 partilham o mesmo mecanismo de ação, o potencial mecanismo que leva a um risco aumentado de amputação não é conhecido e não foi possível, até ao momento, identificar nenhuma causa subjacente específica apenas dos medicamentos que contêm canagliflozina. Consequentemente, a CE solicitou, em 6 de julho de 2016, a extensão do atual procedimento de modo a incluir todos os medicamentos autorizados da classe dos inibidores do SGLT2.

## **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Após considerar todos os dados disponíveis, o PRAC foi da opinião de que os dados crescentes relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam um risco aumentado de amputação para a canagliflozina; é improvável que a diferença no risco de amputação verificada com a canagliflozina em comparação com o placebo seja um fruto do acaso. O PRAC também considerou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados.

O PRAC foi também da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos

medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe. Todos os membros da classe partilham o mesmo modo de ação e não existe nenhum mecanismo subjacente confirmado que seja específico da canagliflozina. Por conseguinte, o mecanismo de ação que permitiria compreender que doentes estão em risco ainda não é claro.

O PRAC observou que, até agora, só se tornou aparente um risco aumentado de amputação com a canagliflozina; contudo, ainda está a decorrer um estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões (DECLARE) relativamente à dapagliflozina e os acontecimentos de amputação não foram recolhidos de modo sistemático no estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões concluído relativamente à empagliflozina (EMPA-REG). Portanto, de momento, não é possível determinar se o risco aumentado de amputação é um efeito de classe ou não.

Por conseguinte, tendo considerado todos os dados submetidos, face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos supramencionados permanece positiva, mas considerou que são necessárias alterações à informação do medicamento de todos os inibidores do SGLT2 autorizados, adicionando informação relativa ao risco de amputações dos membros inferiores, bem como atividades de farmacovigilância adicionais a refletir no PGR. Prevê-se que os estudos CANVAS e CANVAS-R e os estudos CREDENCE e DECLARE sejam concluídos em 2017 e 2020, respetivamente. A análise final destes estudos, após desocultação, irá fornecer mais informações acerca da relação benefício-risco dos inibidores do SGLT2, em particular do risco de amputações dos membros inferiores.

## **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para os medicamentos indicados no Anexo A;
- O PRAC analisou a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativamente ao risco de amputações dos membros inferiores em doentes tratados com inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) para a diabetes mellitus de tipo 2;
- O PRAC considerou que os dados disponíveis relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam que o tratamento com canagliflozina pode contribuir para um risco aumentado de amputações dos membros inferiores, principalmente dos dedos dos pés;
- O PRAC foi também da opinião de que ainda não é claro um mecanismo de ação que permita compreender que doentes estão em risco;
- O PRAC foi da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe;
- O PRAC observou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados desses acontecimentos;
- Por conseguinte, o PRAC considerou que o risco poderá constituir um possível efeito de classe;

- Dado que não foi possível identificar fatores de risco específicos à exceção dos fatores de risco gerais de amputação que podem contribuir para os acontecimentos, o PRAC recomendou que os doentes sejam aconselhados sobre cuidados podológicos preventivos de rotina e a manter uma hidratação adequada como conselho geral para prevenir amputações;
- Por conseguinte, o PRAC foi da opinião de que o risco de amputações dos membros inferiores deve ser incluído na informação do medicamento para todos os medicamentos indicados no Anexo A, com uma advertência a realçar para os profissionais de saúde e para os doentes a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A advertência para a canagliflozina também inclui a informação de que, em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação, pode ser considerada a descontinuação do tratamento. Para a canagliflozina, as amputações dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) também foram incluídas na informação do medicamento como uma reação adversa medicamentosa;
- O PRAC também considerou que deve ser recolhida informação adicional sobre acontecimentos de amputação através de formulários de notificação de casos (CRF) apropriados para ensaios clínicos, questionários de seguimento para casos pós-comercialização, uso de listas comuns de termos preferidos (TP) MedDRA para acontecimentos precedentes de amputação e meta-análises apropriadas de estudos de grandes dimensões, incluindo estudos de resultados cardiovasculares. Todos os PGR devem ser atualizados em conformidade através de uma alteração apropriada a submeter não mais do que um mês após a decisão da Comissão Europeia;

O PRAC concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2 identificados no Anexo A permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento e das atividades adicionais de farmacovigilância a refletir no PGR.

Por conseguinte, o PRAC recomendou que era necessária a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos supramencionados identificados no Anexo A, para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

### ***Conclusão geral***

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy.