ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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 de 5 mg contém 25 mg de lactose.

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 de 10 mg contém 50 mg de lactose.

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

Diabetes *mellitus* tipo 2

Edistride é indicado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, inadequadamente controlada, como um adjuvante da dieta e exercício
- em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância.
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes tipo 2.

Para os resultados de estudos relativos a associações de terapêuticas, efeitos sobre o controlo glicémico, acontecimentos cardiovasculares e renais, e populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

Insuficiência cardíaca

Edistride é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática.

Doença renal crónica

Edistride é indicado em adultos para o tratamento da doença renal crónica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Diabetes mellitus tipo 2
A dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia.

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).

Insuficiência cardíaca
A dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia.

Doença renal crónica
A dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia.

Dose esquecida
Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o doente se lembrar dentro de 12 horas após a dose esquecida. Caso contrário, a dose deve ser ignorada e a próxima dose deve ser tomada à hora habitual. Uma dose a dobrar não deve ser tomada no mesmo dia.

Populações especiais
Compromisso renal
Não é necessário ajuste de dose com base na função renal.

Devido à experiência limitada, não é recomendado iniciar o tratamento com dapagliflozina em doentes com TFG < 25 ml/min.

Em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, a eficácia hipoglicemiante da dapagliflozina é reduzida quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é < 45 ml/min, e provavelmente está ausente em doentes com compromisso renal grave. Portanto, se a TFG descer abaixo de 45 ml/min, deve-se considerar tratamento adicional para a redução da glicemia em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 se for necessário um controlo glicémico adicional (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

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)
Não é recomendado ajuste da dose baseado na idade.

População pediátrica
Não é necessário ajuste de dose para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 em crianças com idade igual ou superior a 10 anos (ver secções 5.1 e 5.2). Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 10 anos de idade. A segurança e eficácia de dapagliflozina para o tratamento da insuficiência

cardíaca ou para o tratamento da doença renal crónica em crianças < 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Edistride pode ser tomado por via oral, uma vez por 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

Dapagliflozina não deve ser utilizada em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (ver "Cetoacidose diabética" na secção 4.4).

Compromisso renal

Devido à experiência limitada, não é recomendado iniciar o tratamento com dapagliflozina em doentes com TFG < 25 ml/min.

A eficácia hipoglicemiante de dapagliflozina é dependente da função renal, e é reduzida em doentes com TFG < 45 ml/min e está provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).

Num estudo em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 com compromisso renal moderado (TFG < 60 ml/min), uma proporção maior de doentes tratados com dapagliflozina teve reações adversas de elevação da creatinina, fósforo, hormona paratiroide (HPT) e hipotensão, comparado com placebo.

Compromisso hepático

A experiência em estudos 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 e/ou hipotensão

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

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

No caso de intercorrências que podem levar à depleção de volume (p.ex. doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p.ex. exame físico, medições 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 e fatais, em doentes tratados com inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), incluindo dapagliflozina. 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).

Deverá ser considerado risco de cetoacidose diabética no caso de ocorrerem sintomas inespecíficos como náuseas, vómitos, 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 intervenções cirúrgicas *major* ou devido a doenças agudas graves. Recomenda se a monitorização dos níveis de cetona nesses doentes. É preferível a medição dos níveis de cetona no sangue em vez de na urina. O tratamento com dapagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

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 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.

Nos estudos de diabetes *mellitus* tipo 1 com dapagliflozina, a CAD foi notificada com frequência frequente. A dapagliflozina não deve ser utilizada para tratamento de doentes com diabetes tipo 1.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos raros de fasciite necrotizante do períneo (também designada por «gangrena de Fournier») em doentes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores do SGLT2 (ver secção 4.8). É uma reação rara mas grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de uma combinação de sintomas: dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Tenha em atenção que a fasciite necrotizante pode ser antecedida de infeção urogenital ou abcesso perineal. Em caso de suspeita de gangrena de Fournier, Edistride deve ser interrompido e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Infeções do trato urinário

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 (≥ 65 anos)

Os doentes idosos podem estar em maior risco de depleção de volume e é mais provável estarem tratados com diuréticos.

Os doentes idosos são mais suscetíveis de ter compromisso da função renal, e/ou de serem tratados com medicamentos anti-hipertensores que podem causar alterações na função renal como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores tipo 1 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).

Insuficiência cardíaca

A experiência com a dapagliflozina na classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada.

Miocardiopatia infiltrativa

Os doentes com miocardiopatia infiltrativa não foram estudados.

Doença renal crónica

Não existe experiência com dapagliflozina para o tratamento da doença renal crónica em doentes sem diabetes que não têm albuminúria. Os doentes com albuminúria podem beneficiar mais do tratamento com dipagliflozina.

Hematócrito aumentado

Foi observado um aumento do hematócrito com o tratamento com dapagliflozina (ver secção 4.8). Os doentes com elevações pronunciadas do hematócrito devem ser monitorizados e investigados quanto a doença hematológica subjacente.

Amputações dos membros inferiores

Em ensaios clínicos de longa duração na diabetes *mellitus* tipo 2 com inibidores do 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. É importante aconselhar os doentes com diabetes sobre os cuidados preventivos de rotina dos pés.

Avaliações laboratoriais de urina

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

Lactose

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase 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 em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (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

A dapagliflozina poderá aumentar a excreção renal de lítio e os níveis de lítio no sangue poderão diminuir. A concentração sérica de lítio deve ser monitorizada mais frequentemente após o início da dapagliflozina e alterações da dose. Por favor, encaminhe o doente para o médico que prescreveu o lítio para proceder à monitorização da concentração sérica de lítio.

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.

Interferência com o teste 1,5-anidroglucitol (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 do SGLT2. Recomenda-se a utilização de 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 descontinuado.

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 e que uma reação adversa observada com dapagliflozina (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Diabetes mellitus tipo 2
Em estudos clínicos na diabetes tipo 2, mais de 15.000 doentes foram tratados com dapagliflozina.

A avaliação primária de segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada pré-especificada de 13 estudos de curta duração (até 24 semanas), controlados com placebo, com 2.360 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg e 2.295 tratados com placebo.

No estudo de resultados cardiovasculares da dapagliflozina na diabetes *mellitus* tipo 2 (estudo DECLARE, ver secção 5.1), 8.574 doentes receberam dapagliflozina 10 mg e 8.569 receberam placebo, por um tempo de exposição mediano de 48 meses. No total, houve 30.623 doentes-anos de exposição à dapagliflozina.

As reações adversas mais frequentemente notificadas em todos os estudos clínicos foram as infeções genitais.

Insuficiência cardíaca
No estudo de resultados cardiovasculares da dapagliflozina em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (estudo DAPA-HF), 2.368 doentes foram tratados com dapagliflozina

10 mg e 2.368 doentes com placebo, por um tempo de exposição mediano de 18 meses. A população de doentes incluíu doentes com e sem diabetes *mellitus* tipo 2, e doentes com TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. No estudo de resultados cardiovasculares da dapagliflozina em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda > 40% (DELIVER), 3.126 doentes foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 3.127 doentes com placebo, por um tempo de exposição mediano de 27 meses. A população de doentes incluíu doentes com e sem diabetes *mellitus* tipo 2, e doentes com TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

No geral o perfil de segurança da dapagliflozina em doentes com insuficiência cardíaca foi consistente com o perfil de segurança conhecido da dapagliflozina.

Doença renal crónica
No estudo de resultados renais da dapagliflozina em doentes com doença renal crónica (DAPA-CKD), 2.149 doentes foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 2.149 doentes com placebo, por um tempo de exposição mediano de 27 meses. A população de doentes incluíu doentes com e sem diabetes *mellitus* tipo 2, com TFGe ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m^2, e albuminúria (razão de albumina/creatinina na urina [RACU] ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g). O tratamento foi continuado se a TFGe caísse para níveis abaixo de 25 ml/min/1,73 m^2.

No geral o perfil de segurança da dapagliflozina em doentes com doença renal crónica foi consistente com o perfil de segurança conhecido da dapagliflozina.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em estudos clínicos controlados com placebo e vigilância pós-comercialização. 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 (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes***	**Pouco frequentes****	**Raros**	**Muito raros**
Infeções e infestações		Vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas[*,a,b] Infeção do trato urinário[*,a,c]	Infeção fúngica[**]		Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)[a,h]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia (quando utilizado com SU ou insulina)[a]		Depleção de volume[a,d] Sede[**]	Cetoacidose diabética (quando utilizado na diabetes *mellitus*)[a,h,j]	
Doenças do sistema nervoso		Tonturas			
Doenças gastrointestinais			Obstipação[**] Boca seca[**]		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea[i]			Angioedema
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos		Dorsalgia[*]			

conjuntivos					
Doenças renais e urinárias		Disúria Poliúria[*,e]	Noctúria[**]		Nefrite tubulointersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Prurido vulvovaginal[**] Prurido genital[**]		
Exames complementares de diagnóstico		Hematócrito aumentado[f] Depuração renal da creatina diminuída durante o tratamento inicial[a] Dislipidemia[g]	Creatininemia aumentada durante o tratamento inicial[**,a] Ureia sérica aumentada[**] Peso diminuído[**]		

[a]Ver abaixo subsecção correspondente para informação adicional.
[b]Vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas incluem, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: infeção vulvovaginal micótica, infeção vaginal, balanite, infeção fúngica genital, candidíase vulvovaginal, vulvovaginite, balanite por *Candida*, candidíase genital, infeção genital, infeção genital masculina, infeção peniana, vulvite, vaginite bacteriana, abcesso vulvar.
[c]Infeção do trato urinário inclui os seguintes termos preferenciais, listados por ordem de frequência notificada: infeção do trato urinário, cistite, infeção do trato urinário por Escherichia, infeção das vias geniturinárias, pielonefrite, trigonite, uretrite, infeção renal e prostatite.
[d]Depleção de volume inclui, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: desidratação, hipovolémia, hipotensão.
[e]Poliúria inclui os termos preferenciais: poliaquiúria, poliúria, aumento do débito urinário.
[f]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.
[g]Percentagem 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%.
[h]Ver secção 4.4.
[i]Reação adversa identificada através de vigilância pós-comercialização. Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferidos, listados por ordem de frequência em estudos clínicos: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção pruriginosa, erupção maculosa, erupção máculopapulosa, erupção pustulosa, erupção vesiculosa, e erupção eritematosa. Em estudos clínicos controlados com substância ativa e placebo (dapagliflozina, N=5.936, todos os grupos controlo, N=3.403), a frequência de erupção cutânea foi semelhante para dapagliflozina (1,4%) e para todos os grupos controlo (1,4%), respetivamente.
[j]Notificado no estudo de resultados cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2 (DECLARE). A frequência é baseada na taxa anual.
*Notificadas em ≥ 2% dos indivíduos e mais ≥ 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 ≥ 0,2% dos indivíduos e mais ≥ 0,1% e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas
Numa análise agrupada de 13-estudos de segurança, foram notificadas vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas em 5,5% e 0,6% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. A maioria das infeções foi ligeira a moderada, e os indivíduos responderam ao ciclo inicial de tratamento convencional e raramente resultaram na descontinuação do tratamento com dapagliflozina. Estas infeções foram mais frequentes no sexo feminino (8,4% e 1,2% para dapagliflozina e placebo, respetivamente), e os indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter uma infeção recorrente.

No estudo DECLARE, os números de doentes com acontecimentos adversos graves de infeções genitais foi pequeno e equilibrado: 2 doentes em cada um dos grupos dapagliflozina e placebo.

No estudo DAPA-HF, não foram notificados acontecimentos adversos graves de infeções genitais em nenhum doente do grupo dapagliflozina e foi notificado um doente no grupo placebo. Houve 7 (0,3%) doentes com acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação por infeções genitais no grupo dapagliflozina e nenhum no grupo placebo. No estudo DELIVER, um (< 0,1%) doente em cada grupo de tratamento notificou um acontecimento adverso grave de infeções genitais. Houve 3 (0,1%) doentes com acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação por infeção genital no grupo dapagliflozina e nenhum no grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, houve 3 (0,1%) doentes com acontecimentos adversos graves de infeções genitais no grupo dapagliflozina e nenhum no grupo placebo. Houve 3 (0,1%) doentes com acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação por infeções genitais no grupo dapagliflozina e nenhum no grupo placebo. Acontecimentos adversos graves de infeções genitais ou acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação por infeções genitais não foram notificados para nenhum doente sem diabetes.

Foram notificados casos de fimose/fimose adquirida concomitantes com infeções genitais e, em alguns casos, foi necessária a circuncisão.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)
Foram notificados na utilização pós-comercialização casos de gangrena de Fournier em doentes a tomar inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina (ver secção 4.4).

No estudo DECLARE com 17.160 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados um total de 6 casos de gangrena de Fournier, um no grupo tratado com dapagliflozina e 5 no grupo placebo.

Hipoglicemia
A frequência de hipoglicemia depende do regime terapêutico de base utilizado nos estudos clínicos da diabetes mellitus.

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 *major* 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.

No estudo DECLARE, não foi observado o aumento do risco de hipoglicemia *major* com a terapêutica de dapagliflozina em comparação com o placebo. Acontecimentos *major* de hipoglicemia foram

notificados em 58 (0,7%) doentes tratados com dapagliflozina e 83 (1,0%) doentes tratados com placebo.

No estudo DAPA-HF, os acontecimentos de hipoglicemia *major* foram notificados em 4 (0,2%) doentes nos grupos de tratamento com dapagliflozina e placebo. No estudo DELIVER, os acontecimentos de hipoglicemia *major* foram notificados em 6 (0,2%) doentes no grupo dapagliflozina e 7 (0,2%) no grupo placebo. Os acontecimentos de hipoglicemia *major* foram observados apenas em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

No estudo DAPA-CKD, os acontecimentos de hipoglicemia *major* foram notificados em 14 (0,7%) doentes no grupo dapagliflozina e 28 (1,3%) doentes no grupo placebo e observados apenas em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Depleção de volume
Numa análise agrupada de 13-estudos de segurança, foram notificadas reações sugestivas de depleção de volume (incluindo, notificações de desidratação, hipovolemia ou hipotensão) em 1,1% e 0,7% dos indivíduos que receberam 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).

No estudo DECLARE, o número de doentes com acontecimentos sugestivos de depleção de volume foi equilibrado entre os grupos de tratamento: 213 (2,5%) e 207 (2,4%) nos grupos dapagliflozina e placebo, respetivamente. Foram notificados acontecimentos adversos graves, 81 (0,9%) e 70 (0,8%) no grupo dapagliflozina e placebo, respetivamente. Os acontecimentos foram geralmente equilibrados entre os grupos de tratamento em todos os subgrupos de idade, utilização de diuréticos, tensão arterial e utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)/bloqueadores tipo 1 do recetor da angiotensina II (ARA). Em doentes com TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 no início do estudo, houve 19 acontecimentos de acontecimentos adversos graves sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina e 13 acontecimentos no grupo placebo.

No estudo DAPA-HF, o número de doentes com acontecimentos sugestivos de depleção de volume foi 170 (7,2%) no grupo dapagliflozina e 153 (6,5%) no grupo placebo. Houve menos doentes com acontecimentos graves de sintomas sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina (23 [1,0%]) em comparação com o grupo placebo (38 [1,6%]). Os resultados foram semelhantes independentemente da presença inicial de diabetes e TFGe inicial. No estudo DELIVER, o número de doentes com acontecimentos graves de sintomas sugestivos de depleção de volume foi 35 (1,1%) no grupo dapagliflozina e 31 (1,0%) no grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, o número de doentes com acontecimentos sugestivos de depleção de volume foi 120 (5,6%) no grupo dapagliflozina e 84 (3,9%) no grupo placebo. Houve 16 (0,7%) doentes com acontecimentos graves com sintomas sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina e 15 (0,7%) doentes no grupo placebo.

Cetoacidose diabética na diabetes mellitus tipo 2
No estudo DECLARE, com um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados acontecimentos de CAD em 27 doentes no grupo dapagliflozina 10 mg e 12 doentes no grupo placebo. Os acontecimentos ocorreram com distribuição uniforme ao longo do período do estudo. Dos 27 doentes com acontecimentos de CAD no grupo dapagliflozina, 22 estavam em tratamento concomitante com insulina no momento do acontecimento. Os fatores precipitantes de CAD foram os esperados numa população com diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.4).

No estudo DAPA-HF, foram notificados acontecimentos de CAD em 3 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 no grupo dapagliflozina e nenhum no grupo placebo. No estudo DELIVER, foram notificados acontecimentos de CAD em 2 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 no grupo dapagliflozina e nenhum no grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, não foram notificados acontecimentos de CAD em nenhum doente no grupo dapagliflozina e em 2 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 no grupo placebo.

Infeções do trato urinário
Numa análise agrupada de 13-estudos de segurança, 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 descontinuação do tratamento com dapagliflozina. Estas infeções foram mais frequentes no sexo feminino, e indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter infeção recorrente.

No estudo DECLARE, os acontecimentos graves de infeções do trato urinário foram notificados com menor frequência com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo, 79 (0,9%) acontecimentos *versus* 109 (1,3%) acontecimentos, respetivamente.

No estudo DAPA-HF, os números de doentes com acontecimentos adversos graves de infeções do trato urinário foram 14 (0,6%) no grupo dapagliflozina e 17 (0,7%) no grupo placebo. Houve 5 (0,2%) doentes com acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação devido às infeções do trato urinário em cada um dos grupos dapagliflozina e placebo. No estudo DELIVER, o número de doentes com acontecimentos adversos graves de infeções do trato urinário foram 41 (1,3%) no grupo dapagliflozina e 37 (1,2%) no grupo placebo. Houve 13 (0,4%) doentes com acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação devido às infeções do trato urinário no grupo dapagliflozina e 9 (0,3%) no grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, os números de doentes com acontecimentos adversos graves de infeções do trato urinário foram 29 (1,3%) no grupo dapagliflozina e 18 (0,8%) no grupo placebo. Houve 8 (0,4%) doentes com acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação devido às infeções do trato urinário no grupo dapagliflozina e 3 (0,1%) no grupo placebo. Os números de doentes sem diabetes a notificarem acontecimentos adversos graves de infeções do trato urinário ou acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação devido às infeções do trato urinário foram idênticos entre os grupos de tratamento (6 [0,9%] *versus* 4 [0,6%] para acontecimentos adversos graves, e 1 [0,1%] *versus* 0 para acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação, nos grupos dapagliflozina e placebo, respetivamente).

Creatinina aumentada
Reações adversas relacionadas com creatinina aumentada foram agrupadas (p.ex. depuração renal da creatina diminuída, compromisso renal, creatininemia aumentada e taxa de filtração glomerular diminuída). Numa análise agrupada de 13-estudos de segurança, 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 $\geq$ 60ml/min/1,73m^2) 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^2 (18,5% dapagliflozina 10 mg *versus* 9,3% placebo).

Uma avaliação adicional de doentes que tiveram acontecimentos adversos renais relacionados mostrou que a maioria teve variações na creatinina sérica de $\leq$ 44 micromoles/l ($\leq$ 0,5 mg/dl) desde o início. Os aumentos na creatinina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo ou reversíveis após descontinuação do tratamento.

No estudo DECLARE, incluindo doentes idosos e doentes com compromisso renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2), a TFGe diminuiu com o tempo em ambos os grupos de tratamento. A 1 ano, a TFGe média foi ligeiramente menor, e aos 4 anos, a TFGe média foi ligeiramente maior no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo.

Nos estudos DAPA-HF e DELIVER, a TFGe diminuiu com o tempo no grupo dapagliflozina e no grupo placebo. No DAPA-HF, a diminuição inicial da TFGe média foi de -4.3 ml/min/1,73 m^2 no grupo dapagliflozina e -1,1 ml/min/1,73 m^2 no grupo placebo. Aos 20 meses, a variação desde o ínicio da TFGe foi semelhante entre os grupos de tratamento: -5,3 ml/min/1,73 m^2 para dapagliflozina e -4,5 ml/min/1,73 m^2 para placebo. No DELIVER, a diminuição da TFGe média num mês foi de

-3,7 ml/min/1,73 m^2 no grupo dapagliflozina e -0,4 ml/min/1,73 m^2 no grupo placebo. Aos 24 meses, a variação desde o ínicio da TFGe foi semelhante entre os grupos de tratamento: -4,2 ml/min/1,73 m^2 no grupo dapagliflozina e -3,2 ml/min/1,73 m^2 no grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, a TFGe diminuiu com o tempo no grupo dapagliflozina e no grupo placebo. A diminuição inicial (dia 14) da TFGe média foi de -4,0 ml/min/1,73 m^2 no grupo dapagliflozina e -0,8 ml/min/1,73 m^2 no grupo placebo. Aos 28 meses, a variação desde o ínicio da TFGe foi -7,4 ml/min/1,73 m^2 no grupo dapagliflozina e -8,6 ml/min/1,73 m^2 no grupo placebo.

População pediátrica

O perfil de segurança da dapagliflozina observado num estudo clínico em crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 5.1) foi semelhante ao observado nos estudos em adultos.

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. Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2), código ATC: A10BK01

Mecanismo de ação

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente (K_i: 0,55 nM), seletivo e reversível, do SGLT2.

A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a reabsorção da glucose proveniente da filtração glomerular do túbulo renal proximal com redução concomitante na reabsorção de sódio que resulta na excreção urinária de glucose e diurese osmótica. A dapagliflozina aumenta, assim, a libertação de sódio para o túbulo distal aumenta a resposta tubuloglomerular e reduz a pressão intraglomerular. Isto combinado com a diurese osmótica resulta numa redução da sobrecarga de líquido, tensão arterial reduzida e diminuição da pré-carga e pós-carga, que pode ter efeitos benéficos na remodelação

cardíaca e função diastólica, e preservar a função renal. Os benefícios cardíacos e renais da dapagliflozina não são apenas dependentes do efeito hipoglicemiante e não estão limitados a doentes com diabetes conforme demonstrado no estudo DAPA-HF, DELIVER e DAPA-CKD. Outros efeitos incluem um aumento do hematócrito e redução no peso corporal.

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. Portanto, em indivíduos com glicemia normal, a dapagliflozina tem uma baixa propensão de causar hipoglicemia. 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 dapagliflozina foi observada melhoria no modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA células-beta).

O SGLT2 é expresso seletivamente no rim. 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

Diabetes *mellitus* tipo 2

A melhoria do controlo glicémico e a redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular e renal são partes integrantes do tratamento da diabetes tipo 2.

Catorze estudos clínicos controlados, aleatorizados, em dupla ocultação, foram realizados em 7.056 indivíduos adultos com diabetes *mellitus* tipo 2, para avaliar a eficácia glicémica e segurança de dapagliflozina. Nestes estudos, 4.737 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 uma duração total do estudo de 104 semanas), um estudo teve um período de tratamento de 28 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 por cento (50%) tinham compromisso renal ligeiro e 11% tinham

compromisso renal moderado. Cinquenta e um por cento (51%) dos indivíduos eram homens, 84% eram caucasianos, 8% eram asiáticos, 4% eram de raça negra e 4% eram de outros grupos raciais. Oitenta e um por cento (81%) dos indivíduos tinham índice de massa corporal (IMC) ≥ 27. Além disso, dois estudos de 12 semanas, controlados com placebo foram realizados em doentes com controlo inadequado da diabetes tipo 2 e hipertensão.

Um estudo de resultados cardiovasculares (DECLARE) foi realizado com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo em 17.160 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 com ou sem doença cardiovascular estabelecida para avaliar o efeito em acontecimentos cardiovasculares e renais.

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 dapagliflozina 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 semana 102 (-0,61%, e -0,17% variação média ajustada desde o início para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente).

Tabela 2. Resultados na semana 24 (LOCF[a]) de um estudo de dapagliflozina controlado com placebo em monoterapia

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

[a]LOCF: Última observação (anterior ao resgate para doentes resgatados) efetuada

[b]Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

[c]Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

[*]valor-p < 0,0001 *versus* placebo

[§]Não avaliado para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial para os objetivos secundários finais

Terapêutica de associação adjuvante

Num estudo de não-inferioridade, controlado com ativo, de 52 semanas (com períodos de extensão de 52 e 104 semanas), dapagliflozina 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 semana 52, em comparação com a glipizida, demonstrando não-inferioridade (Tabela 3). Na semana 104, a variação média ajustada desde o início da HbA1c foi de -0,32% para dapagliflozina e -0,14% para a glipizida. Na semana 208, 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 semana 104 e semana 208 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 semana 52 (LOCF[a]) num estudo controlado com ativo comparando dapagliflozina à glipizida em associação à metformina

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

[a]LOCF: Última observação efetuada
[b]Indivíduos aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início
[c]Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial
[d]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 semana 24 foram sustentadas nos estudos de associação combinada (glimepirida e insulina) com dados das 48 semanas (glimepirida) e com dados até às 104 semanas (insulina). Na semana 48, 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 semana 102 (-0,78% e 0,02% variação média ajustada desde o início para 10 mg e placebo, respetivamente). Na semana 104 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 semana 104 foi de 72,4% para o grupo de tratamento com dapagliflozina 10 mg e 54,8% para o grupo placebo.

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

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

[1]Metformina ≥ 1500 mg/dia;
[2]sitagliptina 100 mg/dia
[a]LOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada
[b]Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação
[c]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 semana 24 de estudos controlados com placebo de dapagliflozina em associação combinada com sulfonilureia (glimepirida) ou metformina e uma sulfonilureia

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

[1]glimepirida 4 mg/dia;

[2]Metformina (formulações de libertação imediata ou prolongada) ≥ 1500 mg/dia mais a dose máxima tolerada, que tem de ser pelo menos metade da dose máxima, de uma sulfoniureia durante pelo menos 8 semanas antes da aleatorização

[a]Doentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

[b]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)

[c]Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

[d]LOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada

[e]LRM: análise longitudinal de medidas repetidas

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

Tabela 6. Resultados na semana 24 (LOCF[a]) de um estudo controlado com placebo de dapagliflozina em associação com insulina (isolada ou com outros medicamentos orais hipoglicemiantes)

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

[a]LOCF: Última observação (anterior ou na data da primeira titulação da insulina, se necessário) efetuada
[b]Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação
[c]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
[1]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.
[2]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.

Em associação com metformina em doentes sem tratamento prévio
Um total de 1.236 doentes sem tratamento prévio com diabetes tipo 2 inadequadamente controlada (HbA1c ≥ 7,5% e ≤ 12%) participaram em dois estudos controlados com substância ativa de 24 semanas de duração para avaliar a eficácia e segurança de dapagliflozina (5 mg ou 10 mg) em associação com metformina em doentes sem tratamento prévio *versus* terapêutica com os componentes individuais.

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação com metformina (até 2.000 mg por dia) originou melhorias significativas na HbA1c em comparação com os componentes individuais (Tabela 7), e originou reduções superiores na glucose plasmática em jejum (GPJ) (em comparação com os componentes individuais) e peso corporal (em comparação com metformina).

Tabela 7. Resultados na semana 24 (LOCF[a]) de um estudo controlado com substância ativa de dapagliflozina e metformina em associação terapêutica em doentes sem tratamento prévio

Parâmetro	Dapagliflozina 10 mg + metformina	Dapagliflozina 10 mg	Metformina
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Valor inicial (média)	9,10	9,03	9,03
Variação desde o valor inicial[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Diferença desde a dapagliflozina[c]	−0,53[*]		
(IC 95%)	(−0,74; −0,32)		
Diferença desde a metformina[c]	−0,54[*]	−0,01	
(IC 95%)	(−0,75; −0,33)	(−0,22; 0,20)	

[a]LOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada.
[b]Todos os doentes aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação.
[c]Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.
[*]valor-p < 0,0001.

Associação terapêutica com exenatido de libertação prolongada
Num estudo de 28 semanas, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, foi comparada a associação de dapagliflozina e exenatido de libertação prolongada (um agonista do recetor do GLP-1) com dapagliflozina em monoterapia e exenatido de libertação prolongada em monoterapia em indivíduos com controlo glicémico inadequado com metformina em monoterapia (HbA1c ≥ 8% e ≤ 12%). Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução na HbA1c em comparação com início do estudo. O grupo de tratamento da associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina 10 mg apresentou reduções superiores na HbA1c desde o início do estudo em comparação a exenatido de libertação prolongada em monoterapia e dapagliflozina em monoterapia (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados de um estudo de 28 semanas de dapagliflozina e exenatido de libertação prolongada *versus* dapagliflozina em monoterapia e exenatido de libertação prolongada em monoterapia, em associação com metformina (doentes intenção de tratar)

Parâmetro	Dapagliflozina 10 mg QD + exenatido de libertação prolongada 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + placebo QW	Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Inicial (média)	9,29	9,25	9,26
Variação desde o início[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Média da diferença desde o início entre a associação e o medicamento em monoterapia (IC 95%)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Doentes (%) que atingiram $HbA_{1c} \leq 7\%$	44,7	19,1	26,9
Peso corporal (kg)			
Inicial (média)	92,13	90,87	89,12
Variação desde o início[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Média da diferença desde o início entre a associação e o medicamento em monoterapia (IC 95%)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=uma vez por dia, QW=uma vez por semana, N=número de doentes, CI=intervalo confiança.
[a] Média dos mínimos quadrados ajustada (MMQ) e diferença(s) nos grupos de tratamento na variação desde valores iniciais na semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA1c no início (< 9,0% ou ≥ 9,0%), semana, e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável.
*p < 0,001; **p < 0,01.
Valores-p são todos os valores-p ajustados para multiplicidade.
Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

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 GPJ (-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 semana 1 de tratamento e manteve-se nos estudos com extensão até à semana 104.

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de libertação prolongada resultou em reduções significativamente maiores da GPJ na semana 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), em comparação com -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina em monoterapia (p < 0,001) e -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) para exenatido em monoterapia (p < 0,001).

Num estudo específico em doentes diabéticos com uma TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m^2, o tratamento com dapagliflozina demonstrou reduções da GPJ na semana 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativamente a -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo (p=0,001).

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 semana 48.

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 semana 48.

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de libertação prolongada resultou em reduções significativamente maiores da glucose pós-prandial em 2 horas na semana 28 em comparação com qualquer um dos medicamentos em monoterapia.

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 estudos 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 estatísticamente 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).

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de libertação prolongada demonstrou reduções significativamente maiores de peso corporal em comparação com qualquer um dos medicamentos em monoterapia (Tabela 8).

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 dapagliflozina 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-específicada 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 semana 24. Reduções semelhantes foram observadas até às 104 semanas.

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de libertação prolongada originou uma redução significativamente maior da tensão arterial sistólica na semana 28 (-4,3 mmHg) em comparação com dapagliflozina em monoterapia (-1,8 mmHg; $p < 0,05$) e exenatido de libertação prolongada em monoterapia (-1,2 mmHg; $p < 0,01$).

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.

Num estudo específico em doentes diabéticos com uma TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m^2, o tratamento com dapagliflozina demonstrou reduções da tensão arterial sistólica sentado na semana 24: -4,8 mmHg comparativamente a -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05).

Controlo glicémico em doentes com compromisso renal moderado CKD 3A (TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m^2)
A eficácia de dapagliflozina foi avaliada num estudo específico em doentes diabéticos com uma TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m^2 com controlo glicémico inadequado a efetuar tratamento habitual. O tratamento com dapagliflozina resultou em reduções na HbA1c e no peso corporal comparativamente a placebo (Tabela 9).

Tabela 9. Resultados na semana 24 de um estudo de dapagliflozina controlado com placebo em doentes diabéticos com uma TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozina[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Inicial (média)	8,35	8,03
Variação desde o valor inicial[b]	-0,37	-0,03
Diferença relativa ao placebo[b] (IC 95%)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Peso corporal (kg)		
Inicial (média)	92,51	88,30
Variação percentual desde o valor inicial[c]	-3,42	-2,02
Diferença em percentagem da variação relativa ao placebo[c] (IC 95%)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

[a] Metformina ou cloridrato de metformina fizeram parte do tratamento habitual em 69,4% e 64,0% dos doentes nos grupos dapagliflozina e placebo, respetivamente.
[b] Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial
[c] Derivado da média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial
* p<0,001

Doentes com HbA1c inicial ≥ 9%
Numa análise pré-específicada de indivíduos com HbA1c inicial ≥ 9,0%, o tratamento com dapagliflozina 10 mg resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c na semana 24 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).

Resultados cardiovasculares e renais
O Efeito da Dapagliflozina em Acontecimentos Cardiovasculares (DECLARE) foi um estudo clínico internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo realizado para determinar o efeito da dapagliflozina em comparação com placebo nos resultados cardiovasculares quando adicionado ao tratamento padrão. Todos os doentes tinham diabetes *mellitus* tipo 2 e pelo menos dois fatores de risco cardiovascular adicionais (idade ≥ 55 anos nos homens ou ≥ 60 anos nas mulheres e um ou mais como dislipidemia, hipertensão ou hábitos tabágicos) ou doença cardiovascular estabelecida.

Dos 17.160 doentes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tinham doença cardiovascular estabelecida e 10.186 (59,4%) não tinham doença cardiovascular estabelecida. 8.582 doentes foram aleatorizados para dapagliflozina 10 mg e 8.578 para placebo, e foram seguidos durante uma mediana de 4,2 anos.

A idade média da população do estudo foi de 63,9 anos, 37,4% eram do sexo feminino. No total, 22,4% tinham diabetes há ≤ 5 anos, a duração média da diabetes foi de 11,9 anos. A HbA1c média foi de 8,3% e o IMC médio foi de 32,1 kg/m^2.

No início do estudo, 10,0% dos doentes tinham história de insuficiência cardíaca. A TFGe média foi de 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4% dos doentes tinham TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 e 30,3% dos doentes tinham micro- ou macroalbuminúria ([RACU] ≥ 30 a ≤ 300 mg/g ou > 300 mg/g, respetivamente).

A maioria dos doentes (98%) utilizava um ou mais medicamentos diabéticos no início do estudo, incluindo metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilureia (43%).

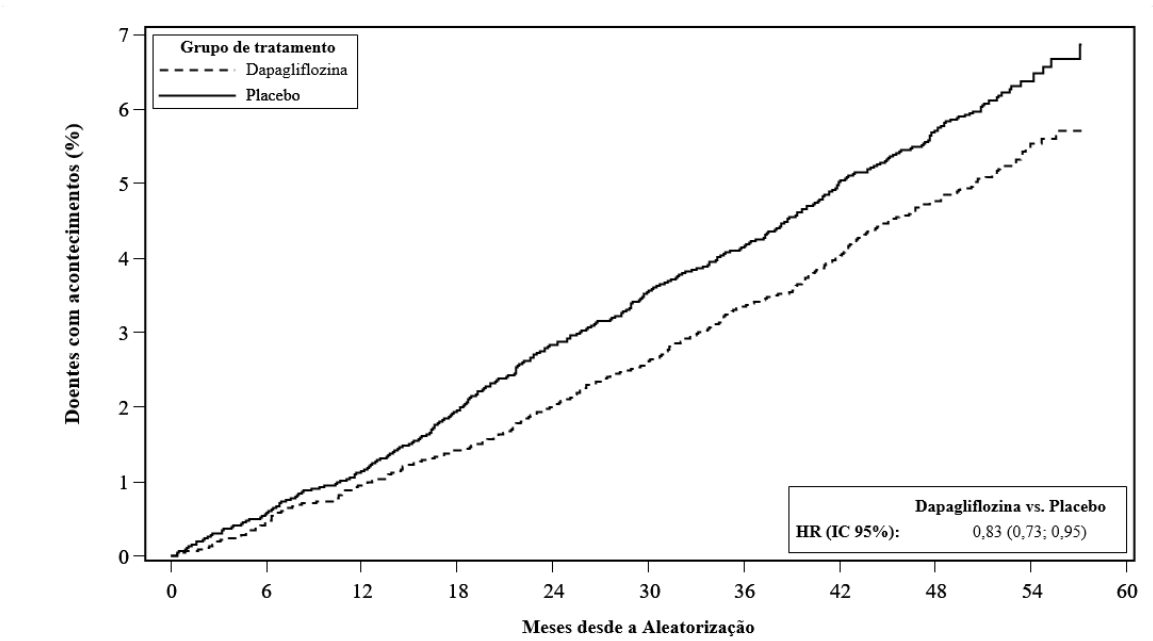
Os parâmetros de avaliação (*endpoints*) primários foram o tempo para o primeiro acontecimento do composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquémico (MACE) e o tempo para o primeiro acontecimento do composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. Os *endpoints* secundários foram o *endpoint* renal composto e mortalidade por todas as causas.

Acontecimentos cardiovasculares adversos major
A dapagliflozina 10 mg demonstrou não-inferioridade *versus* placebo para o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquémico (unilateral p < 0,001).

Insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular
A dapagliflozina 10 mg demonstrou superioridade *versus* placebo na prevenção do composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (Figura 1). A diferença no efeito do tratamento foi determinada pela hospitalização por insuficiência cardíaca, sem diferença na morte cardiovascular (Figura 2).

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo foi observado quer em doentes com e sem doença cardiovascular estabelecida, com e sem insuficiência cardíaca no início do estudo, e foi consistente em todos os subgrupos chave, incluindo idade, género, função renal (TFGe) e região.

Figura 1: Tempo até à primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

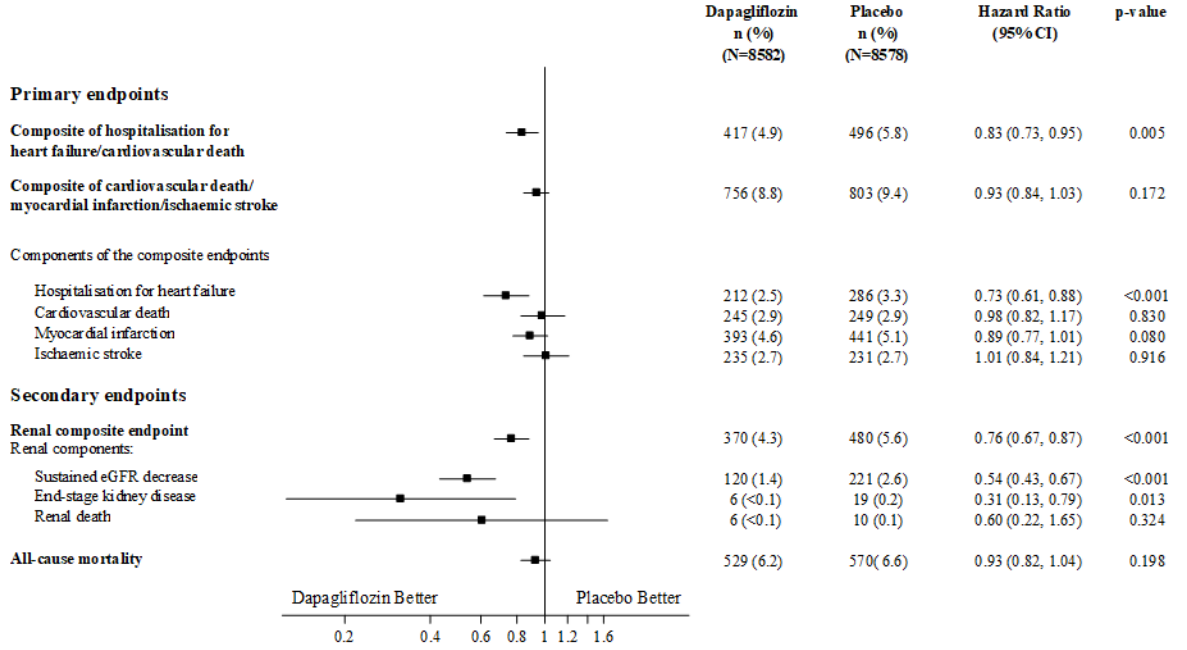


Doentes em risco é o número de doentes em risco no início do período.

HR=*Hazard ratio* (Probabilidade de risco) IC=Intervalo de confiança.

Os resultados nos *endpoints* primários e secundários são apresentados na Figura 2. A superioridade da dapagliflozina em relação ao placebo não foi demonstrada para MACE (p=0,172). O *endpoint* renal composto e a mortalidade por todas as causas não foram, portanto, testados como parte do procedimento de teste de confirmação.

Figura 2: Efeitos do tratamento para os *endpoints* primários compostos e os seus componentes e os *endpoints* secundários e componentes



Endpoint renal composto definido como: confirmação de redução sustentada ≥ 40% na TFGe para TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 e/ou doença renal terminal (diálise ≥ 90 dias ou transplante renal, confirmação de TFGe < 15 ml/min/1,73 m^2 sustentada) e/ou morte renal ou cardiovascular.
Os valores-p são bilaterais. Os valores-p para os *endpoints* secundários e para os componentes individuais são nominais. O tempo até ao primeiro acontecimento foi analisado num modelo de riscos proporcionais de Cox. O número de primeiros acontecimentos para os componentes individuais é o número real de primeiros acontecimentos para cada componente e não se soma ao número de acontecimentos no *endpoint* composto.
IC=intervalo de confiança.

Nefropatia
A dapagliflozina reduziu a incidência de acontecimentos do composto de confirmação de redução sustentada da TFGe, doença renal terminal, morte renal ou cardiovascular. A diferença entre os grupos foi determinada por reduções nos acontecimentos dos componentes renais; redução sustentada da TFGe, doença renal terminal e morte renal (Figura 2).

O *hazard ratio* (HR) para o tempo até nefropatia (redução sustentada da TFGe, doença renal terminal e morte renal) foi 0,53 (IC 95% 0,43; 0,66) para dapagliflozina *versus* placebo.

Adicionalmente, a dapagliflozina reduziu o aparecimento *de novo* de albuminúria sustentada (HR 0,79 [IC 95% 0,72; 0,87]) e originou uma regressão superior da macroalbuminúria (HR 1,82 [IC 95% 1,51; 2,20]) em comparação com o placebo.

Insuficiência cardíaca

*Estudo DAPA-HF: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE ≤ 40%)*A
Dapagliflozina e a Prevenção de Resultados Adversos na Insuficiência Cardíaca (DAPA-HF), foi um estudo clínico internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em doentes com insuficiência cardíaca (*New York Heart Association* (NYHA) classe funcional II-IV) com fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] ≤ 40%) para determinar

o efeito da dapagliflozina em comparação com o placebo, quando adicionada ao tratamento padrão, na incidência de morte cardiovascular e agravamento da insuficiência cardíaca.

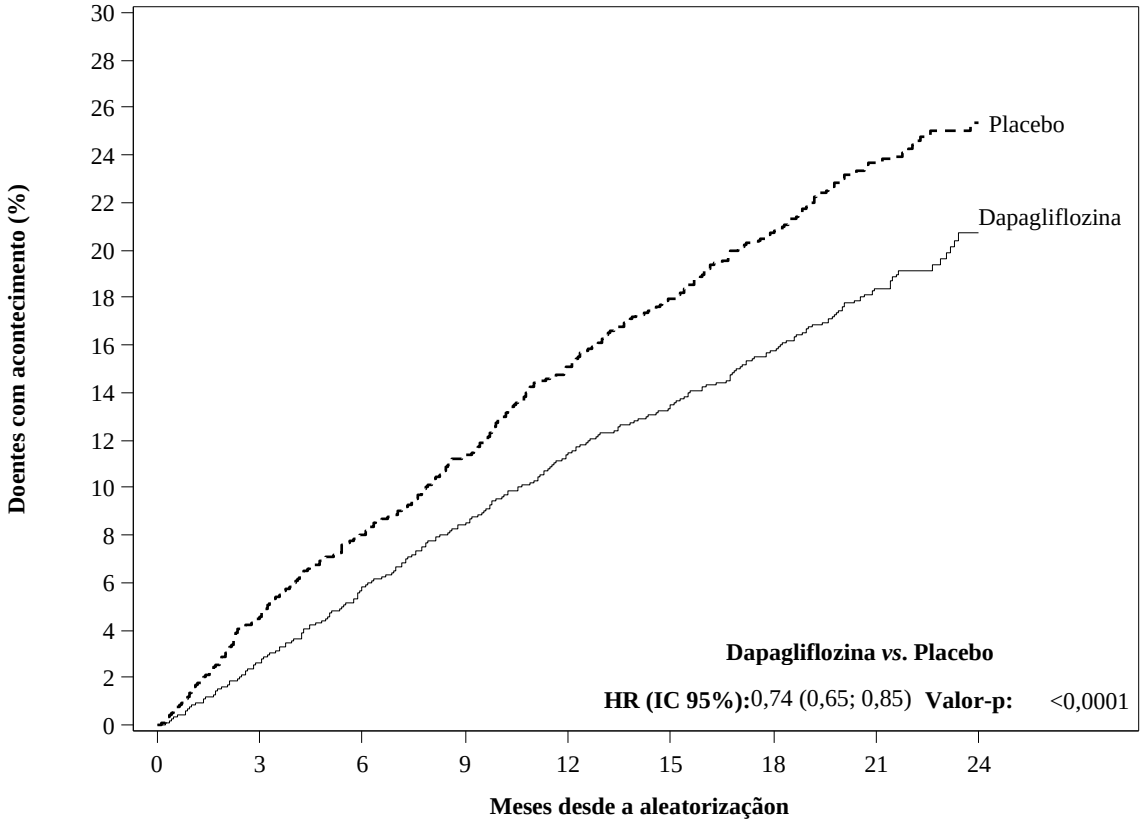
Dos 4.744 doentes, 2.373 foram aleatorizados para dapagliflozina 10 mg e 2.371 para placebo e foram seguidos durante uma mediana de 18 meses. A idade média da população do estudo foi de 66 anos, 77% eram do sexo masculino.

No início do estudo, 67,5% dos doentes foram classificados como NYHA classe II, 31,6% classe III e 0,9% classe IV, a mediana da FEVE foi de 32%, em 56% a insuficiência cardíaca era de causa isquémica, 36% era não isquémica e 8% era de etiologia desconhecida. Em cada grupo de tratamento, 42% dos doentes tinham história de diabetes *mellitus* tipo 2 e mais 3% dos doentes em cada grupo de tratamento foram classificados como tendo diabetes *mellitus* tipo 2 baseado na HbA1c ≥ 6,5%, na admissão e aleatorização. Os doentes que estavam com o tratamento padrão; 94% dos doentes foram tratados com IECA, ARA ou inibidor do recetor da neprilisina e da angiotensina (ARNI, 11%), 96% com bloqueador beta, 71% com antagonista do recetor mineralocorticoide (MRA), 93% com diurético e 26% tinham um dispositivo implantado (com função de desfibrilhador).

Doentes com TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 na admissão foram incluídos no estudo. A média da TFGe foi de 66 ml/min/1,73 m^2, 41% dos doentes tinham TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 e 15% tinham TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2.

Morte cardiovascular e agravamento da insuficiência cardíaca
A dapagliflozina foi superior ao placebo na prevenção do *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou visita urgente por insuficiência cardíaca (HR 0,74 [IC 95% 0,65; 0,85], p < 0,0001). O efeito foi observado precocemente e foi mantido durante o estudo (Figura 3).

Figura 3: Tempo até à primeira ocorrência do composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou visita urgente por insuficiência cardíaca



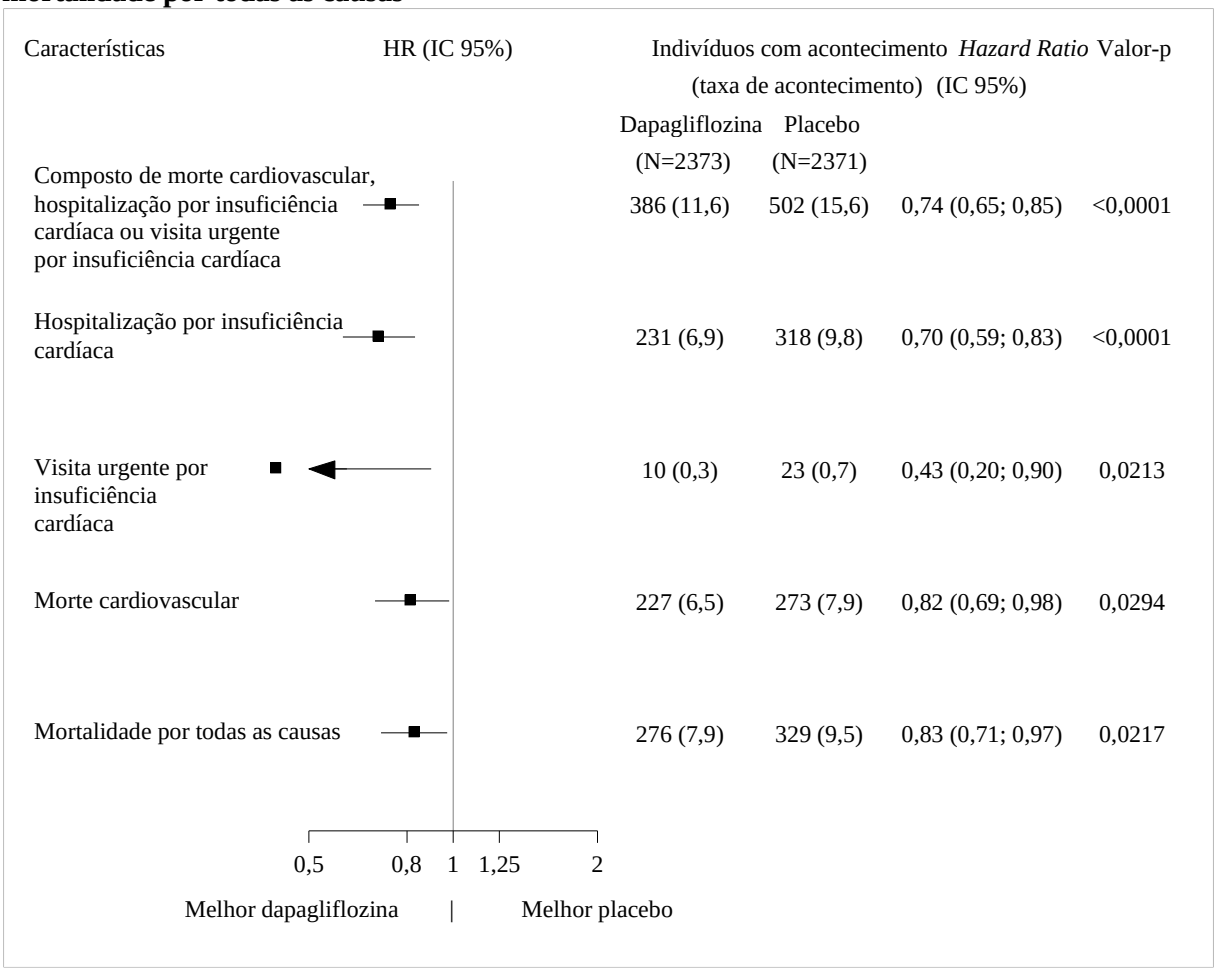
Doentes em risco

Dapagliflozina:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Uma visita urgente por insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planeada, avaliada por um médico, por ex. num Serviço de Urgência, e com necessidade de tratamento por agravamento da insuficiência cardíaca (outro além de um aumento de diuréticos orais).
Doentes em risco é o número de doentes em risco no início do período.

Os três componentes do *endpoint* primário composto contribuíram individualmente para o efeito do tratamento (Figura 4). Houve poucas visitas urgentes por insuficiência cardíaca.

Figura 4: Efeitos do tratamento para o *endpoint* primário composto, os seus componentes e mortalidade por todas as causas



Uma visita urgente por insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planeada, avaliada por um médico, por ex. num Serviço de Urgência e com necessidade de tratamento por agravamento da insuficiência cardíaca (outro além de um aumento de diuréticos orais).
O número de primeiros acontecimentos para os componentes individuais é o número real de primeiros acontecimentos para cada componente e não se soma ao número de acontecimentos no *endpoint* composto.
As taxas de acontecimentos são apresentadas como o número de indivíduos com acontecimentos por 100 doentes ano de acompanhamento.
Valores-p para os componentes individuais e mortalidade por todas as causas são nominais.

A dapagliflozina também reduziu o número total de acontecimentos de hospitalizações por insuficiência cardíaca (primeira e recorrente) e morte cardiovascular; ocorreram 567 acontecimentos no grupo dapagliflozina *versus* 742 acontecimentos no grupo placebo (*Rate Ratio*) 0,75 [IC 95% 0,65; 0,88]; p=0,0002).

O benefício do tratamento da dapagliflozina foi observado nos doentes com insuficiência cardíaca, com diabetes *mellitus* tipo 2 e sem diabetes. A dapagliflozina reduziu o *endpoint* primário composto de incidência de morte cardiovascular e agravamento da insuficiência cardíaca com um HR de 0,75 (IC 95% 0,63; 0,90) em doentes com diabetes e 0,73 (IC 95% 0,60; 0,88) em doentes sem diabetes.

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo no *endpoint* primário também foi consistente em todos os subgrupos chave, incluindo terapêutica concomitante de insuficiência cardíaca, função renal (TFGe), idade, género e região.

Resultado notificado pelo doente – sintomas de insuficiência cardíaca
O efeito do tratamento da dapagliflozina nos sintomas de insuficiência cardíaca foram avaliados pelo *Total Symptom Score of Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-TSS), que quantifica a frequência e a gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo fadiga, edema periférico, dispneia e ortopneia. A pontuação varia de 0 a 100, com pontuações mais altas a representar melhor estado de saúde.

O tratamento com dapagliflozina resultou em um benefício estatisticamente e clinicamente significativo em relação ao placebo nos sintomas da insuficiência cardíaca, conforme medido pela variação desde o valor inicial ao mês 8 no KCCQ-TSS (*Win Ratio* 1,18 [IC 95% 1,11; 1,26]; p < 0,0001). Tanto a frequência do sintoma como a sobrecarga do sintoma contribuíram para os resultados. O benefício foi observado tanto na melhoria dos sintomas de insuficiência cardíaca como na prevenção da deterioração dos sintomas de insuficiência cardíaca.

Nas análises de resposta, a proporção de doentes com uma melhoria clinicamente significativa no KCCQ-TSS desde o valor inicial aos 8 meses, definida como 5 pontos ou mais, foi superior para o grupo de tratamento com dapagliflozina em comparação com placebo. A proporção de doentes com uma deterioração clinicamente significativa, definida como 5 pontos ou mais, foi inferior para o grupo de tratamento com dapagliflozina em comparação com placebo. Os benefícios observados com dapagliflozina permaneceram ao aplicar *cut-offs* mais conservadores para maiores alterações clinicamente significativas (Tabela 10).

Tabela 10. Número e percentagem de doentes com melhoria clinicamente significativa e deterioração no KCCQ-TSS aos 8 meses

Variação desde o valor inicial aos 8 meses:	**Dapagliflozin 10 mg n[a]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Melhoria	**n (%) melhorado[b]**	**n (%) melhorado[b]**	**Taxa de probabilidade[c] (IC 95%)**	**valor-p[f]**
≥ 5 pontos	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 pontos	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 pontos	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Deterioração	**n (%) deteriorado[d]**	**n (%) deteriorado[d]**	**Taxa de probabilidade[e] (IC 95%)**	**valor-p[f]**
≥ 5 pontos	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 pontos	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

[a] Número de doentes com um KCCQ-TSS observado ou que morreram antes dos 8 meses.

[b] Número de doentes que tiveram uma melhoria observada de pelo menos 5, 10 ou 15 pontos desde o início. Doentes que morreram antes de determinado tempo são contabilizados como não melhoria.

[c] Para a melhoria, taxa de probabilidade (*odds ratio*) > 1 favorece dapagliflozina 10 mg.

[d] Número de doentes que tiveram uma deterioração observada de pelo menos 5 ou 10 pontos desde o início. Doentes que morreram antes de determinado tempo são contabilizados como deteriorado.

[e] Para a deterioração, taxa de probabilidade (*odds ratio*) < 1 favorece dapagliflozina 10 mg.

[f] valores-p são nominais.

Nefropatia
Houve poucos acontecimentos do *endpoint* renal composto (confirmação de redução sustentada ≥ 50% da TFGe, DRT ou morte renal); a incidência foi de 1,2% no grupo dapagliflozina e 1,6% no grupo placebo.

Estudo DELIVER: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda > 40%
A Avaliação da Dapagliflozina para Melhorar as VIDAs de Doentes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção PReservada (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure* (DELIVER)) foi um estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em doentes com idade ≥ 40 anos com insuficiência cardíaca (NYHA classe II-IV) com FEVE > 40% e evidência de doença cardíaca estrutural, para determinar o efeito da dapagliflozina em comparação com o placebo na incidência de morte cardiovascular e agravamento da insuficiência cardíaca.

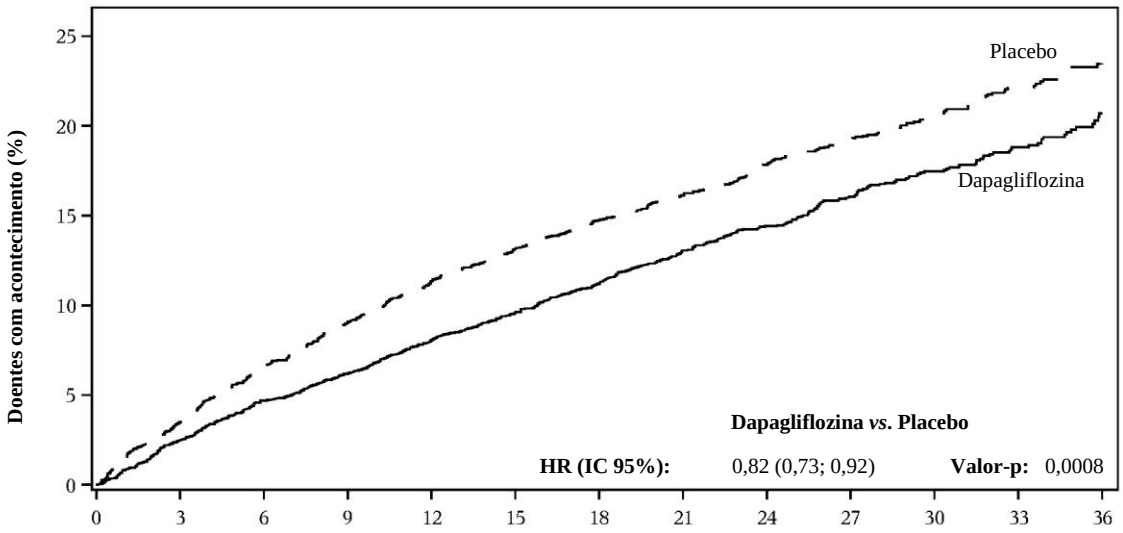
Dos 6.263 doentes, 3.131 foram aleatorizados para dapagliflozina 10 mg e 3.132 para placebo e foram seguidos durante uma mediana de 28 meses. O estudo incluíu 654 (10%) doentes com insuficiência cardíaca subaguda (definido como aleatorizado durante a hospitalização por insuficiência cardíaca ou nos 30 dias após a alta). A idade média da população do estudo foi de 72 anos e 56% eram do sexo masculino.

No início do estudo, 75% dos doentes foram classificados como NYHA classe II, 24% classe III e 0,3% classe IV. A mediana da FEVE foi de 54%, 34% dos doentes apresentavam FEVE ≤ 49%, 36% apresentavam FEVE 50-59% e 30% apresentavam FEVE ≥ 60%. Em cada grupo de tratamento, 45% dos doentes tinha história de diabetes *mellitus* tipo 2. A terapêutica inicial incluíu IECA/ARA/ARNI (77%), bloqueadores beta (83%), diuréticos (98%) e MRA (43%).

A média da TFGe foi de 61 ml/min/1,73 m^2, 49% dos doentes tinham TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2, 23% tinham TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2 e 3% tinham TFGe < 30 ml/min/ 1,73 m^2.

A dapagliflozina foi superior ao placebo na redução da incidência do *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou visita urgente por insuficiência cardíaca (HR 0,82 [IC 95% 0,73; 0,92]; p=0,0008) (Figura 5).

Figura 5: Tempo até à primeira ocorrência do composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou visita urgente por insuficiência cardíaca

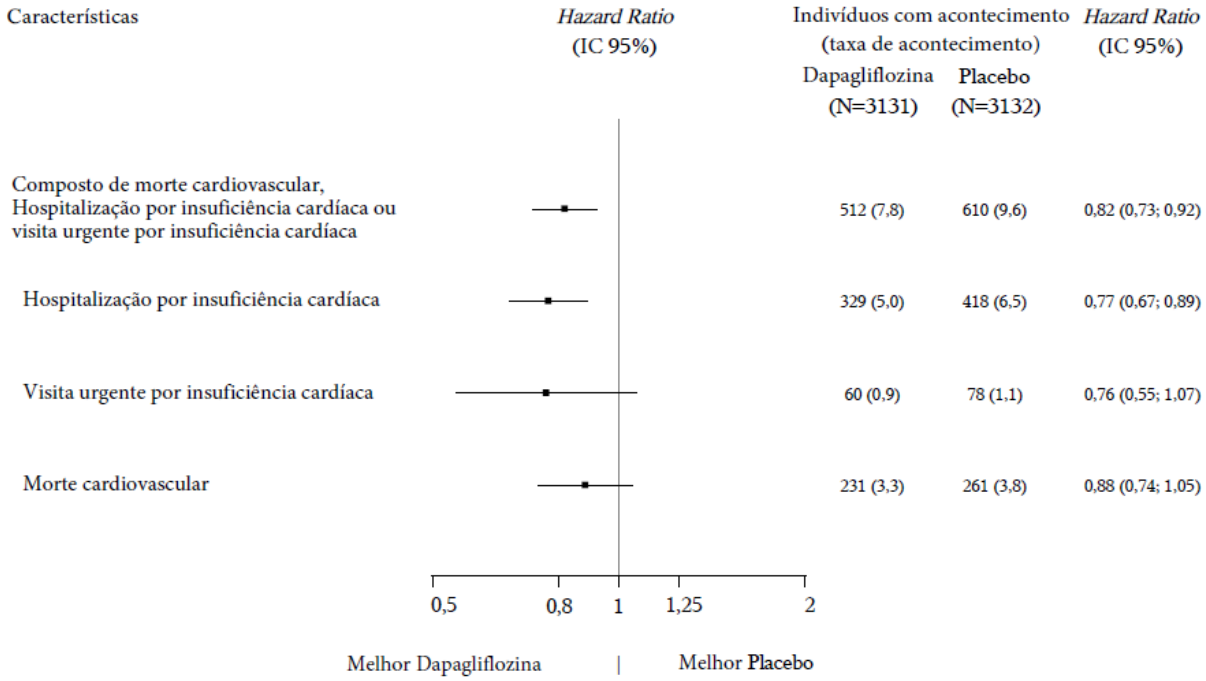


Doentes em risco													
Dapagliflozina:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Uma visita urgente por insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planeada, avaliada por um médico, por ex. num Serviço de Urgência, e com necessidade de tratamento por agravamento da insuficiência cardíaca (outro além de um aumento de diuréticos orais).
Doentes em risco é o número de doentes em risco no início do período.

A Figura 6 apresenta a contribuição dos três componentes do *endpoint* primário composto para o efeito do tratamento.

Figura 6: Efeitos do tratamento para o *endpoint* primário composto e os seus componentes



Uma visita urgente por insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planeada, avaliada por um médico, por ex. num Serviço de Urgência e com necessidade de tratamento por agravamento da insuficiência cardíaca (outro além de um aumento de diuréticos orais).
O número de primeiros acontecimentos para os componentes individuais é o número real de primeiros acontecimentos para cada componente e não se soma ao número de acontecimentos no *endpoint* composto.
As taxas de acontecimentos são apresentadas como o número de indivíduos com acontecimentos por 100 doentes ano de acompanhamento.
A morte cardiovascular, aqui apresentada como um componente do *endpoint* primário, também foi testada sob controlo formal de erro Tipo 1 como um *endpoint* secundário.

A dapagliflozina foi superior ao placebo na redução do número total de acontecimentos de insuficiência cardíaca (definido como primeira hospitalização e recorrente por insuficiência cardíaca ou visitas urgentes por insuficiência cardíaca) e morte cardiovascular; ocorreram 815 acontecimentos no grupo dapagliflozina *versus* 1.057 acontecimentos no grupo placebo (*Rate Ratio* 0,77 [IC 95% 0,67; 0,89]; p=0,0003).

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo no *endpoint* primário foi observado em todos os subgrupos de doentes com FEVE ≤ 49%, 50–59% e ≥ 60%. Os efeitos também foram consistentes em todos os outros subgrupos chave categorizados por, por ex., idade, género, classe NYHA, nível de NT-proBNP, estado subagudo e estado de diabetes *mellitus* tipo 2.

Resultado notificado pelo doente – sintomas de insuficiência cardíaca
O tratamento com dapagliflozina resultou em um benefício estatisticamente significativo em relação ao placebo nos sintomas da insuficiência cardíaca, conforme medido pela variação desde o valor inicial ao mês 8 no KCCQ-TSS, (*Win Ratio* 1,11 [IC 95% 1,03; 1,21]; p=0,0086). Tanto a frequência do sintoma como a sobrecarga do sintoma contribuíram para os resultados.

Nas análises de resposta, a proporção de doentes que experienciaram uma deterioração moderada (≥ 5 pontos) ou grande (≥ 14 pontos) no KCCQ-TSS desde o valor inicial aos 8 meses foi inferior no grupo de tratamento com dapagliflozina; 24,1% dos doentes com dapagliflozina *versus* 29,1% com placebo experienciaram uma deterioração moderada (*Odds Ratio* 0,78 [IC 95% 0,64; 0,95]) e 13,5% dos doentes com dapagliflozina *versus* 18,4% com placebo experienciaram uma grande deterioração (*Odds Ratio* 0,70 [IC 95% 0,55; 0,88]). A proporção de doentes com uma melhoria pequena a moderada (≥ 13 pontos) ou melhoria grande (≥ 17 pontos) não diferiu entre os grupos de tratamento.

Insuficiência cardíaca nos estudos DAPA-HF e DELIVER
Numa análise agrupada de DAPA-HF e DELIVER, o HR para dapagliflozina *versus* placebo no *endpoint* composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou visita urgente por insuficiência cardíaca foi de 0,78 (IC 95% 0,72; 0,85), p < 0,0001. O efeito do tratamento foi consistente em todo o intervalo de FEVE, sem atenuação do efeito pela FEVE.

Numa análise agrupada pré-especificada de indivíduos dos estudos DAPA-HF e DELIVER, a dapagliflozina em comparação com o placebo reduziu o risco de morte cardiovascular (HR 0,85 [IC 95% 0,75; 0,96], p=0,0115). Ambos os estudos contribuíram para o efeito.

Doença renal crónica

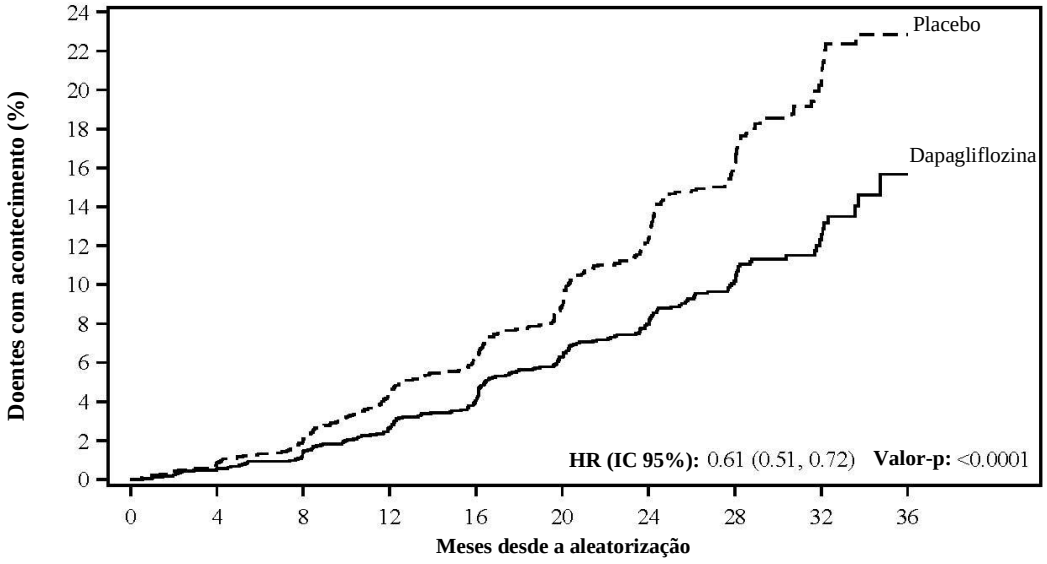
O Estudo para Avaliar o Efeito da Dapagliflozina nos Resultados Renais e Mortalidade Cardiovascular em Doentes com Doença Renal Crónica (DAPA-CKD) foi um estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em doentes com doença renal crónica (DRT) com TFGe ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 e albuminúria (RACU ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g) para determinar o efeito da dapagliflozina em comparação com placebo, quando adicionada ao tratamento padrão, na incidência de *endpoint* composto de ≥ 50% de redução sustentada da TFGe, doença renal terminal (DRT) (definida como TFGe < 15 ml/min/1,73 m^2 sustentada, tratamento de diálise crónica ou a receber um transplante renal), morte cardiovascular ou renal.

Dos 4.304 doentes, 2.152 foram aleatorizados para dapagliflozina 10 mg e 2.152 para placebo e foram seguidos durante uma mediana de 28,5 meses. O tratamento foi continuado se a TFGe caísse para níveis abaixo de 25 ml/min/1,73 m^2 durante o estudo e poderia ser continuado nos casos em que a diálise fosse necessária.

A idade média da população do estudo foi de 61,8 anos, 66,9% eram do sexo masculino. No início do estudo, a TFGe média foi de 43,1 ml/min/1,73 m^2 e a RACU mediana foi de 949,3 mg/g, 44,1% dos doentes tinham TFGe de 30 a < 45 ml/min/1,73 m^2 e 14,5% tinham TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5% dos doentes tinham diabetes *mellitus* tipo 2. Os doentes estavam com o tratamento padrão (SOC); 97,0% dos doentes foram tratados com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueador do recetor da angiotensina (ARA)

O estudo foi interrompido precocemente pela eficácia antes da análise programada com base numa recomendação do Comité de Monitorização de Dados Independente. A dapagliflozina foi superior ao placebo na redução do *endpoint* primário composto de ≥ 50% de redução sustentada na TFGe, progressão para doença renal terminal, morte cardiovascular ou renal. Com base no gráfico de Kaplan-Meier para o tempo até à primeira ocorrência do *endpoint* primário composto, o efeito do tratamento foi evidente a partir de 4 meses e foi mantido até o final do estudo (Figura 7).

Figura 7: Tempo até à primeira ocorrência do *endpoint* primário composto, ≥ 50% de redução sustentada na TFGe, doença renal terminal, morte cardiovascular ou renal



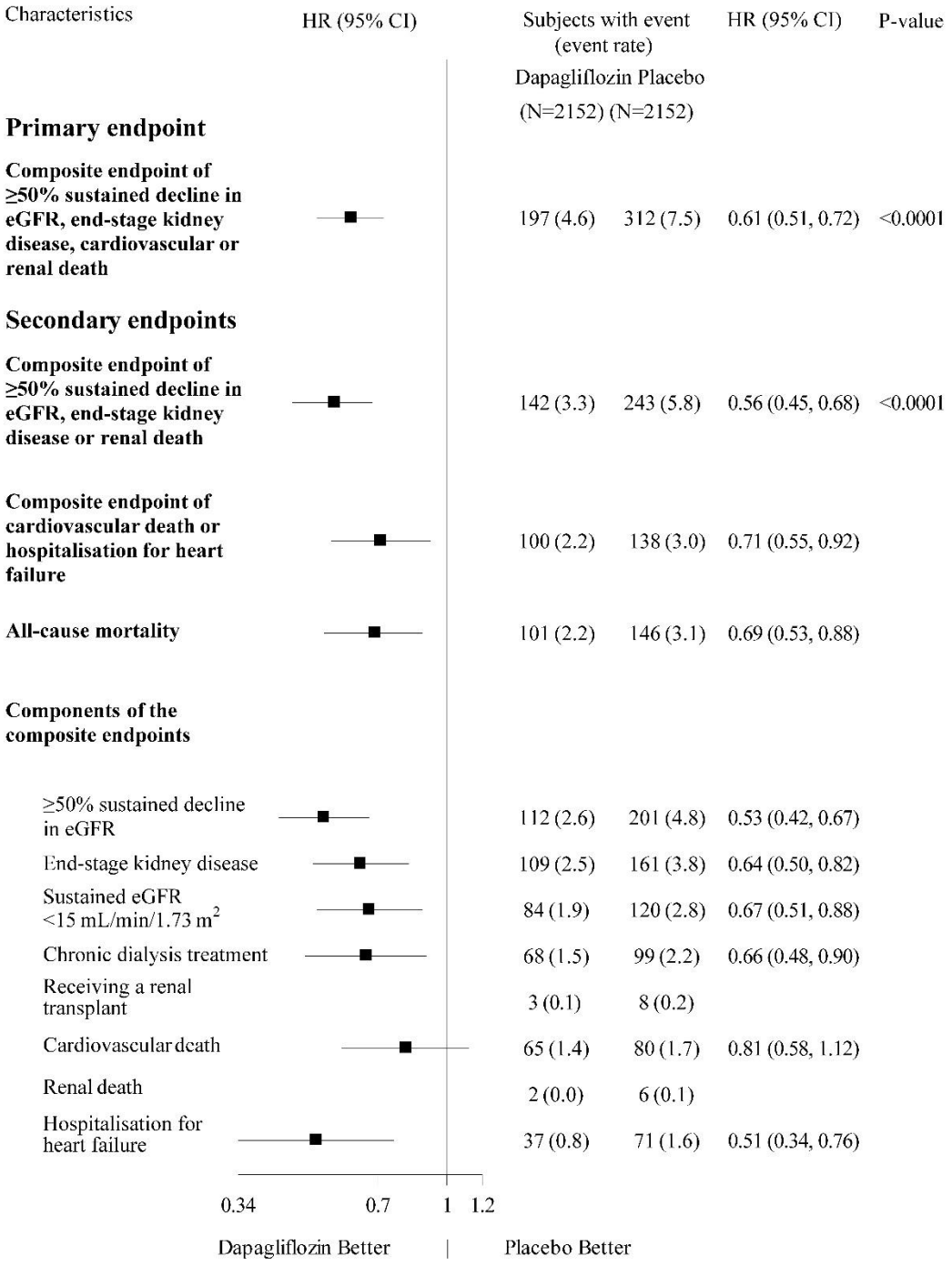
Doentes em risco

Dapagliflozina:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Doentes em risco é o número de doentes em risco no início do período.

Todos os quatro componentes do *endpoint* primário composto contribuíram individualmente para o efeito do tratamento. A dapagliflozina também reduziu a incidência do *endpoint* composto de ≥ 50% de redução sustentada na TFGe, doença renal terminal ou morte renal e o *endpoint* composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. O tratamento com dapagliflozina melhorou a sobrevivência geral em doentes com doença renal crónica, com uma redução significativa na mortalidade por todas as causas (Figura 8).

Figura 8: Efeitos do tratamento para os *endpoint* primário e secundário compostos, os seus componentes individuais e mortalidade por todas as causas



[a] O número de primeiros acontecimentos para os componentes individuais é o número real de primeiros acontecimentos para cada componente e não se soma ao número de acontecimentos no *endpoint* composto.

[b] As taxas de acontecimentos são apresentadas como o número de indivíduos com acontecimentos por 100 doentes ano de acompanhamento.

As estimativas de *Hazard ratio* (Probabilidade de risco) não são apresentadas para subgrupos com menos de 15 acontecimentos no total, ambos os grupos combinados.

O benefício do tratamento da dapagliflozina foi consistente nos doentes com doença renal crónica, com diabetes *mellitus* tipo 2 e sem diabetes. A dapagliflozina reduziu o *endpoint* primário composto de ≥ 50% de redução sustentada na TFGe, progressão para doença renal terminal, morte cardiovascular ou renal com um HR de 0,64 (IC 95% 0,52; 0,79) em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e 0,50 (IC 95% 0,35; 0,72) em doentes sem diabetes.

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo no *endpoint* primário também foi consistente em todos os subgrupos chave, incluindo TFGe, idade, género e região.

População pediátrica

Diabetes mellitus tipo 2
Num estudo clínico em crianças e adolescentes com idade entre 10-24 anos com diabetes *mellitus* tipo 2, foram aleatorizados 39 doentes para dapagliflozina 10 mg e 33 para placebo, como adição à metformina, insulina ou uma associação de metformina e insulina. Na aleatorização, 74% dos doentes tinham < 18 anos de idade. A variação média ajustada em HbA1c para dapagliflozina em relação ao placebo desde o início até à semana 24 foi de -0,75% (IC 95% -1,65; 0,15). No grupo etário < 18 anos, a variação média ajustada em HbA1c para dapagliflozina em relação ao placebo foi de -0,59% (IC 95% -1,66; 0,48). No grupo etário ≥ 18 anos, a variação média desde o início em HbA1c foi -1,52% no grupo tratado com dapagliflozina (n=9) e 0,17% no grupo tratado com placebo (n=6). A eficácia e segurança foram semelhantes às observadas na população adulta tratada com dapagliflozina. A segurança e tolerabilidade foram confirmadas numa extensão de segurança de 28 semanas do estudo.

Insuficiência cardíaca e doença renal crónica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação da submissão dos resultados dos estudos com dapagliflozina em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com insuficiência cardíaca crónica e no tratamento da doença renal crónica (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_{τ} 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 a 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, dapagliflozina 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 metabolisada, 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 semivida ($t_{1/2}$) 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. O efeito da função renal reduzida na exposição sistémica foi avaliado num modelo farmacocinético populacional. Consistente com os resultados anteriores, o modelo de AUC previsto foi maior em doentes com doença renal crónica em comparação com doentes com função renal normal, e não foi significativamente diferente em doentes com doença renal crónica com diabetes *mellitus* tipo 2 e sem diabetes.

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 (≥ 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 e a farmacodinâmica (glicosúria) em crianças com diabetes *mellitus* tipo 2 com idade entre 10-17 anos foram semelhantes às observadas em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Género
Calcula-se que a AUC_{ss} média da dapagliflozina no sexo feminino seja 22% mais elevada do que no sexo masculino.

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 ≥ 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, respetivamente, 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 ≥ 15 mg/kg/dia (associadas com exposições das crias que são ≥ 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 sistémica 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 organogénese 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 sistémica múltipla de aproximadamente 1.191 vezes a dose humana máxima recomendada. Nos ratos, a dapagliflozina não foi nem embrioletal nem teratogénica 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
Crospovidona (E1202)
Dióxido de silicone (E551)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento

Poli(álcool vinílico) (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (3350) (E1521)
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

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Data da primeira autorização: 09 de novembro de 2015
Data da última renovação: 24 de setembro de 2020

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 AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

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

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 da Autorização de Introdução no Mercado (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

comprimidos revestidos por película

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

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 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 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 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

comprimidos revestidos por película

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

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 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 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

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis possíveis
5. Como conservar Edistride
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Edistride e para que é utilizado

O que é Edistride
Edistride contém a substância ativa dapagliflozina. Pertence a um grupo de medicamentos chamados "inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT2)". Atuam bloqueando a proteína SGLT2 no seu rim. Ao bloquear essa proteína, o açúcar no sangue (glucose), o sal (sódio) e a água são removidos do seu corpo pela urina.

Para que é utilizado Edistride
Edistride é utilizado para tratar:

- **Diabetes tipo 2**
  - em adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos.
  - se a sua diabetes tipo 2 não pode ser controlada com dieta e exercício.
  - Edistride pode ser utilizado isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos para tratar a diabetes.
  - é importante que continue a seguir as recomendações do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

- **Insuficiência cardíaca**
  - em adultos (idade igual ou superior a 18 anos) quando o coração não bombeia o sangue tão bem como deveria.

- **Doença renal crónica**
  - em adultos com função renal reduzida.

O que é adiabetes tipo 2 e como Edistride ajuda?
- Na diabetes tipo 2 o seu corpo não produz insulina suficiente ou não consegue utilizar a insulina que produz corretamente. Isto origina níveis elevados de açúcar no seu sangue. Isto pode levar a problemas graves, como doença cardíaca ou renal, cegueira e má circulação nos seus braços e pernas.

- Edistride atua removendo o excesso de açúcar do seu corpo. Também pode ajudar a prevenir doença cardiovascular.

O que é a insuficiência cardíaca e como Edistride ajuda?
- Este tipo de insuficiência cardíaca ocorre quando o coração não bombeia sangue para os pulmões e para o resto do corpo tão bem como deveria. Isto pode originar problemas médicos graves e necessidade de cuidados hospitalares.
- Os sintomas mais comuns de insuficiência cardíaca são falta de ar, sensação de cansaço ou muito cansaço o tempo todo e inchaço do tornozelo.
- Edistride ajuda a proteger o seu coração de piorar e melhora os seus sintomas. Pode diminuir a necessidade de ir ao hospital e pode ajudar alguns doentes a viver mais.

O que é a doença renal crónica e como Edistride ajuda?
- Quando tem doença renal crónica, os seus rins podem perder gradualmente a sua função. Isto significa que não seriam capazes de limpar e filtrar o seu sangue como deveriam. A perda da função renal pode originar problemas médicos graves e necessidade de cuidados hospitalares.
- Edistride ajuda a proteger os seus rins de perder a sua função. Isso pode ajudar alguns doentes a viver mais tempo.

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
Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo

Cetoacidose diabética:
- Se tem diabetes e experimentar 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 ou perder peso rapidamente.
- Os sintomas acima podem ser um sinal de "cetoacidose diabética" – um problema raro mas grave, às vezes apresentando risco de vida 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 com 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.
- Quando é tratado com Edistride, pode ocorrer cetoacidose diabética mesmo se o seu nível de açúcar no sangue for normal.

Se suspeitar que tem cetoacidose diabética, contacte um médico ou o hospital mais próximo e não tome este medicamento.

Fasciite necrotizante do períneo:
- Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, vermelhidão ou inchaço nos órgãos genitais ou na área entre os órgãos genitais e o ânus com febre ou sensação de mal-estar geral. Estes sintomas podem ser um sinal de uma infeção rara mas grave ou até potencialmente fatal, denominada fasciite necrotizante do períneo ou gangrena de Fournier, que destrói o tecido abaixo da pele. A gangrena de Fournier tem que ser imediatamente tratada.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Edistride
- se tem "diabetes tipo 1" – o tipo que habitualmente tem início quando se é jovem, e o seu corpo não produz qualquer insulina. Edistride não deve ser utilizado para tratar esta condição.

- se tem diabetes e tem um problema nos rins – o seu médico pode pedir-lhe para tomar um medicamento adicional ou diferente para controlar o açúcar no seu sangue.
- se tem um problema no fígado – o seu médico pode iniciar o tratamento numa dose mais baixa.
- 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 açúcar no seu sangue que podem fazer com que fique desidratado (perder muito líquido do seu corpo). Possíveis sinais de desidratação estão listados na secção 4. 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. Este medicamento pode causar infeções nas vias urinárias e o seu médico pode querer monitoriza-lo mais atentamente. O seu médico poderá considerar temporariamente uma alteração no seu tratamento se desenvolver uma infeção grave.

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.

Diabetes e cuidados dos pés
Se tem diabetes, é importante verificar os seus pés regularmente e aderir a qualquer outro conselho sobre cuidados dos pés dado pelo seu profissional de saúde.

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

Idosos (≥ 65 anos ou mais)
Se for idoso, pode haver um risco maior dos seus rins funcionarem menos bem e que seja tratato com outros medicamentos (ver também "Função renal" acima e "Outros medicamentos e Edistride" abaixo).

Crianças e adolescentes
Edistride pode ser utilizado em crianças com idade igual ou superior a 10 anos para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Não existem dados disponíveis em crianças com menos de 10 anos de idade.

Edistride não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para o tratamento da insuficiência cardíaca ou para o tratamento da doença renal crónica, 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).
- 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).
- se está a tomar lítio porque Edistride pode baixar a quantidade de lítio no seu sangue.

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 de 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. 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.

A dieta e o exercício podem ajudar o seu corpo a utilizar melhor o açúcar no sangue. Se tem diabetes, é importante que continue a seguir qualquer dieta ou programa de exercício recomendado pelo seu médico 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. Se tiver diabetes, 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 indesejáveis possíveis

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

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

- **angioedema**, observado muito raramente (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas).
  Estes são sinais de angioedema:
  - inchaço da face, língua ou garganta
  - dificuldade em engolir
  - urticária e problemas respiratórios

- **cetoacidose diabética** - isto é raro em doentes com diabetes tipo 2 (pode 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
  - 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
  - perda de peso rápida.

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

- **fasciite necrotizante do períneo** ou gangrena de Fournier, uma infeção grave dos tecidos moles dos órgãos genitais ou da área entre os órgãos genitais e o ânus, observado muito raramente.

Pare de tomar Edistride e consulte um médico o mais rápido possível se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- **infeção das vias urinárias**, observado frequentemente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
  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.

Consulte o seu médico o mais rápido possível se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **valores baixos de açúcar no sangue** (hipoglicemia), observado muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) em doentes com diabetes a 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 indesejáveis enquanto tomar Edistride:
Frequentes
- infeção genital (candidíase) no seu pénis ou vagina (sinais podem incluir irritação, comichão, corrimento anormal ou odor)
- dor nas costas
- desconforto quando urinar, 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)
- aumento da quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue (demonstrado nas análises)
- diminuição da depuração renal da creatinina (demonstrado nas análises) no início do tratamento
- tonturas
- erupção na pele

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- infeção fúngica
- perda de muito líquido do seu corpo (desidratação, os sinais podem incluir boca muito seca ou pegajosa, passagem de pouca ou nenhuma urina ou batimento cardíaco acelerado)
- sede
- prisão de ventre
- acordar durante a noite para urinar
- boca seca
- diminuição de peso
- aumento da creatinina (demonstrado nas análises laboratoriais ao sangue) no início do tratamento
- aumento da ureia (demonstrado nas análises laboratoriais ao sangue)

Muito raros
- inflamação dos rins (nefrite tubulointersticial)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 (ver secção 2 "Edistride contém lactose"), crospovidona (E1202), dióxido de sílica (E551), estearato de magnésio (E470b).
  - revestimento: poli(álcool vinílico) (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol (3350) (E1521), 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 0,7 cm de diâmetro. 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 AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

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

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 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
Esteve Pharmaceuticals, 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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

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 85 808 9900

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
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Tel.: +351 22 986 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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
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 E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para dapagliflozina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

De acordo com os dados disponíveis sobre policitemia a partir da literatura e de notificações espontâneas e de acordo com um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que existem evidências suficientes para justificar uma relação causal entre a dapagliflozina e a policitemia. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm dapagliflozina devem ser alteradas em conformidade.

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

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a dapagliflozina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) dapagliflozina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.