

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jardiance 10 mg comprimidos revestidos por película

Jardiance 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 10 mg de empagliflozina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém lactose mono-hidratada equivalente a 154,3 mg de lactose anidra.

Jardiance 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 25 mg de empagliflozina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém lactose mono-hidratada equivalente a 107,4 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Jardiance 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, com rebordo em bisel, amarelo pálido, com a impressão “S10” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face (diâmetro do comprimido: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película oval, biconvexo, amarelo pálido, com a impressão “S25” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face (comprimento do comprimido: 11,1 mm, largura do comprimido: 5,6 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Jardiance está indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlados, como um adjuvante da dieta e do exercício

- em monoterapia quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada é de 10 mg de empagliflozina, uma vez por dia, em monoterapia e terapêutica de associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. Em doentes tolerantes à empagliflozina 10 mg uma vez por dia, que apresentem uma TFG_e \geq 60 ml/min/1,73 m² e necessitem de um melhor controlo glicémico, a dose pode ser aumentada até 25 mg uma vez por dia. A dose máxima diária é de 25 mg (ver abaixo e a secção 4.4).

Quando a empagliflozina é utilizada em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode ser considerada uma dose menor de sulfonilureia ou insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao seu mecanismo de ação, a eficácia glicémica da empagliflozina depende da função renal. Não é necessário ajuste posológico em doentes com uma TFG_e \geq 60 ml/min/1,73 m² ou uma ClCr \geq 60 ml/min.

Não deve ser iniciada terapêutica com empagliflozina em doentes com TFG_e $<$ 60 ml/min/1,73 m² ou ClCr $<$ 60 ml/min. Em doentes com tolerância à empagliflozina nos quais os valores da TFG_e se situem persistentemente abaixo de 60 ml/min/1,73m² ou com ClCr abaixo de 60 ml/min, a dose de empagliflozina deve ser ajustada para ou mantida em 10 mg uma vez por dia. A empagliflozina deve ser suspensa quando a TFG_e se encontre persistentemente abaixo de 45 ml/min/1,73 m² ou a ClCr se encontre persistentemente abaixo de 45 ml/min (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

A empagliflozina não deve ser utilizada em doentes com doença renal terminal ou em doentes dialisados, uma vez que não é de esperar que seja eficaz nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático. A exposição à empagliflozina encontra-se aumentada em doentes com compromisso hepático grave. A experiência terapêutica em doentes com compromisso hepático grave é limitada, pelo que a utilização de empagliflozina nesta população não é recomendada (ver secção 5.2).

Idosos

Não é recomendado ajuste posológico com base na idade. Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, deve ser tido em consideração o aumento do risco de depleção de volume (ver secções 4.4 e 4.8). Em doentes com idade igual ou superior a 85 anos, não é recomendado iniciar terapêutica com empagliflozina, devido à experiência terapêutica limitada nesta população (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia da empagliflozina em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos, engolidos inteiros com água. Se for esquecida uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose dupla no mesmo dia.

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

Jardiance não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos potencialmente fatais, em ensaios clínicos e no período pós comercialização, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo a empagliflozina. Em alguns casos, a condição apresentada foi atípica, tendo-se apenas observado um aumento moderado dos valores glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de empagliflozina.

É necessário considerar o risco de cetoacidose diabética na eventualidade de ocorrerem sintomas inespecíficos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dores abdominais, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser imediatamente examinados para verificar a eventual presença de cetoacidose, independentemente dos níveis glicémicos.

Nos doentes em que se suspeitar ou diagnosticar CAD, o tratamento com empagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido nos doentes hospitalizados para a realização de cirurgias *major* ou devido a patologias agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com empagliflozina pode ser reiniciado assim que o estado do doente tenha estabilizado.

Antes de iniciar empagliflozina, deve ter-se em atenção eventuais fatores na história clínica do doente que possam aumentar a predisposição para cetoacidose.

Os doentes que podem correr maior risco de sofrer CAD são os doentes com baixa reserva funcional de células beta (p. ex., doentes com diabetes tipo 2 com valores baixos de peptídeo C, com diabetes autoimune latente do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com patologias que impliquem restrições no consumo de alimentos ou desidratação grave, doentes com doses de insulina reduzidas e doentes com maiores necessidades de insulina devido a problemas médicos agudos, cirurgia ou abuso de álcool. Nestes doentes, os inibidores do SGLT2 devem ser usados com precaução.

Não se recomenda recomeçar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido inequivocamente identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia de empagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas, pelo que a empagliflozina não deve ser utilizada no tratamento destes doentes. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que é frequente ocorrer CAD quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Compromisso renal

Não deve ser iniciada terapêutica com Jardiance em doentes com TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² ou ClCr < 60 ml/min. Em doentes com tolerância à empagliflozina nos quais os valores da TFGe se situem persistentemente abaixo de 60 ml/min/1,73 m² ou com ClCr < 60 ml/min, a dose de empagliflozina deve ser ajustada para ou mantida em 10 mg uma vez por dia. A empagliflozina deve ser suspensa quando a TFGe se encontre persistentemente abaixo de 45 ml/min/1,73 m² ou a ClCr se encontre persistentemente abaixo de 45 ml/min. A empagliflozina não deve ser utilizada em doentes com doença renal terminal ou em doentes dialisados, uma vez que não é de esperar que seja eficaz nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Monitorização da função renal

Devido ao seu mecanismo de ação, a eficácia glicémica da empagliflozina depende da função renal. Por este motivo, é recomendada a seguinte avaliação da função renal:

- Antes de iniciar a terapêutica com empagliflozina e periodicamente durante o tratamento, i.e. pelo menos uma vez por ano (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).
- Antes de iniciar o tratamento com qualquer medicamento concomitante, que possa ter um impacto negativo sobre a função renal.

Lesão hepática

Foram notificados casos de lesão hepática com empagliflozina em ensaios clínicos. Não foi estabelecida uma relação causa-efeito entre a empagliflozina e as lesões hepáticas.

Hematócrito elevado

Foi observada elevação do hematócrito no tratamento com empagliflozina (ver secção 4.8)

Idosos

O efeito da empagliflozina sobre a excreção urinária de glicose encontra-se associado a diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação. Os doentes com idade igual ou superior a 75 anos poderão estar em maior risco de sofrer depleção de volume. Nesta população, houve um maior número de reações adversas relacionadas com depleção de volume em doentes tratados com empagliflozina, em comparação com o placebo (ver secção 4.8). Assim, deve ser dada especial atenção ao volume ingerido nas situações em que há co-administração de medicamentos que possam conduzir a depleção de volume (p. ex. diuréticos, inibidores da ECA). A experiência terapêutica em doentes com idade igual ou superior a 85 anos é limitada. Não é recomendado iniciar terapêutica com empagliflozina nesta população (ver secção 4.2).

Risco de depleção de volume

Devido ao mecanismo de ação dos inibidores do SGLT-2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode causar uma ligeira diminuição da tensão arterial (ver secção 5.1). É, portanto, necessária precaução em doentes para quem uma redução da tensão arterial, induzida pela empagliflozina, possa constituir um risco, tais como doentes com patologia cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva com antecedentes de hipotensão, ou doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

No caso de doentes a tomar empagliflozina em estados que possam originar perda de líquidos (p. ex., doença gastrointestinal), é recomendada uma monitorização rigorosa da volémia (p. ex., exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e dos eletrólitos. A interrupção temporária do tratamento com empagliflozina deve ser considerada até que a perda de líquidos seja corrigida.

Infeções do trato urinário

Num conjunto de ensaios clínicos com dupla ocultação controlados por placebo, com uma duração de 18 a 24 semanas, a frequência global de infeção do trato urinário, notificada como acontecimento adverso, foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina 25 mg e com placebo e mais elevada em doentes tratados com empagliflozina 10 mg (ver secção 4.8). A frequência de infeções complicadas do trato urinário (incluindo infeções graves do trato urinário, pielonefrite ou urosepsis) foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina e com placebo. No entanto, a interrupção temporária da empagliflozina deve ser considerada em doentes com infeções complicadas do trato urinário.

Amputações dos membros inferiores

Observou-se um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (sobretudo de dedos dos pés) em estudos clínicos de longa duração que estão a ser realizados com um outro inibidor do SGLT2. Não se sabe se tal observação se trata de um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina a ter com os pés.

Insuficiência cardíaca

A experiência em doentes diabéticos nas classes I e II da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada e não existe experiência de estudos clínicos com a empagliflozina nas classes III e IV da NYHA. No estudo EMPA-REG OUTCOME, 10,1% dos doentes apresentavam insuficiência cardíaca no início do estudo. A redução da morte cardiovascular nestes doentes foi consistente com o observado na população global do estudo.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação, os doentes tratados com Jardiance obterão um resultado positivo para glicose na urina.

Lactose

Os comprimidos contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou absorção inadequada de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

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

Insulina e secretagogos da insulina

A insulina e os secretagogos da insulina, tais como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Por conseguinte, pode ser necessária uma dose menor de insulina ou do secretagogo de insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia quando utilizado em associação com a empagliflozina (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre a empagliflozina

Os dados *in vitro* sugerem que a via metabólica primária da empagliflozina em seres humanos é a glucuronidação, pelas uridina-5'-difosfato-glucuronil-transferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7. A empagliflozina é um substrato dos transportadores de recaptação humanos OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não dos OAT1 e OCT2. A empagliflozina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

A administração concomitante de empagliflozina com probenecida, um inibidor das enzimas UGT e do OAT3, resultou num aumento de 26% das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina e de 53% da área sob a curva concentração-tempo (AUC). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

O efeito da indução das UGT sobre a empagliflozina não foi investigado. O tratamento concomitante com indutores conhecidos das enzimas UGT deve ser evitado devido ao risco potencial de diminuição da eficácia.

Num estudo de interação com gemfibrozil, um inibidor *in vitro* dos transportadores OAT3 e OATP1B1/1B3, a C_{max} da empagliflozina aumentou em 15% e a AUC em 59%, após administração concomitante. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A inibição dos transportadores OATP1B1/1B3, pela administração concomitante com rifampicina, resultou num aumento de 75% da C_{max} e de 35% da AUC de empagliflozina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A exposição à empagliflozina foi semelhante com e sem administração concomitante com verapamilo, um inibidor da P-gp, o que indica que a inibição da P-gp não tem qualquer efeito clinicamente relevante sobre a empagliflozina.

Estudos de interação sugerem que a farmacocinética da empagliflozina não foi influenciada pela administração concomitante com metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamilo, ramipril, sinvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efeitos da empagliflozina sobre outros medicamentos

Com base nos estudos *in vitro*, a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. A empagliflozina não inibe a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou a UGT2B7. Por conseguinte, são consideradas pouco prováveis interações medicamentosas entre a empagliflozina e as principais isoformas do CYP450 e da UGT e os respetivos substratos administrados concomitantemente.

A empagliflozina não inibe a P-gp em doses terapêuticas. Com base em estudos *in vitro*, considera-se pouco provável que a empagliflozina cause interações com fármacos que sejam substratos da glicoproteína-P. A administração concomitante de digoxina, um substrato da P-gp, com empagliflozina resultou num aumento de 6% da AUC e de 14% da C_{max} da digoxina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

In vitro, a empagliflozina não inibe transportadores da recaptação humanos, tais como o OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes e, como tal, consideram-se pouco prováveis as interações medicamentosas com substratos destes transportadores da recaptação.

Estudos de interação, realizados com voluntários saudáveis, sugerem que a empagliflozina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, sinvastatina, varfarina, ramipril, digoxina, diuréticos e contraceptivos orais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de empagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram que a empagliflozina atravessa a placenta durante a parte final da gestação, de forma muito limitada, mas não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento embrionário precoce. No entanto, os estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Jardiance durante a gravidez.

Amamentação

Não estão disponíveis dados sobre a excreção de empagliflozina no leite, em seres humanos. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de empagliflozina no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Jardiance não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito de Jardiance na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Jardiance sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções de modo a evitar a hipoglicemia ao conduzir e utilizar máquinas, principalmente quando Jardiance é utilizado em associação com uma sulfonilureia e/ou insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foi incluído um total de 15.582 doentes com diabetes tipo 2 em estudos clínicos para avaliar a segurança da empagliflozina, dos quais 10.004 doentes foram tratados com empagliflozina, em monoterapia ou em associação com metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona, inibidores da DPP-4 ou insulina.

Em 6 ensaios controlados com placebo e com duração entre 18 a 24 semanas, foram incluídos 3.534 doentes, dos quais 1.183 foram tratados com placebo e 2.351 com empagliflozina. A incidência global de acontecimentos adversos em doentes tratados com empagliflozina foi semelhante à observada com placebo. A reação adversa notificada com mais frequência foi a hipoglicemia quando a empagliflozina foi utilizada com sulfonilureia ou insulina (ver descrição de reações adversas selecionadas).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas classificadas por classes de sistemas de órgãos e termos preferenciais MedDRA, notificadas em doentes tratados com empagliflozina em estudos controlados com placebo, são apresentadas na tabela abaixo (Tabela 1).

As reações adversas são apresentadas por frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas notificadas em estudos controlados com placebo

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
<i>Infeções e infestações</i>		Candidíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais ^a Infeção do trato urinário ^a		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Hipoglicemia (quando utilizada com sulfonilureia ou insulina) ^a	Sede		Cetoacidose diabética ^{*,b}
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Prurido (generalizado)		
<i>Vasculopatias</i>			Depleção de volume ^a	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Micção aumentada ^a	Disúria	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento dos lípidos séricos ^c	Aumento do nível sanguíneo de creatinina/Diminuição da taxa de filtração glomerular ^a Aumento do hematócrito ^d	

^aver subsecções abaixo para informação adicional

^b informações derivadas da experiência pós-comercialização

^c Os aumentos percentuais médios face ao valor basal para a empagliflozina 10 mg e 25 mg versus o placebo, respetivamente, foram de 4,9% e 5,7% versus 3,5% para o colesterol total; 3,3% e 3,6% versus 0,4% para o colesterol-HDL; 9,5% e 10,0% versus 7,5% para o colesterol LDL; 9,2 e 9,9% versus 10,5 para os triglicéridos.

^d As alterações médias face ao valor inicial para o hematócrito foram de 3,4% e 3,6% para a empagliflozina 10 mg e 25 mg, respetivamente, quando comparados com 0,1% para o placebo. No estudo EMPA-REG Outcome, os valores do hematócrito regressaram aos valores basais após um período de seguimento de 30 dias após a interrupção do tratamento.

* ver secção 4.4

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

A frequência da hipoglicemia dependeu da terapêutica de base nos estudos respetivos e foi semelhante para empagliflozina e placebo em monoterapia, para empagliflozina em terapêutica de associação com metformina, em terapêutica de associação com pioglitazona com ou sem metformina, em terapêutica de associação com linagliptina e metformina, e como um adjuvante da terapêutica padrão e para a associação de empagliflozina com metformina em doentes sem tratamento anterior em comparação com os doentes tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais. Foi observado um aumento da frequência quando utilizada em terapêutica de associação com metformina e uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 16,1%; empagliflozina 25 mg: 11,5%; placebo: 8,4%), em terapêutica de associação com insulina basal com ou sem metformina e com ou sem uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 19,5%; empagliflozina 25 mg: 28,4%; placebo: 20,6% durante as primeiras 18 semanas de tratamento quando a insulina não pode ser ajustada; empagliflozina 10 mg e 25 mg: 36,1%; placebo 35,3% ao longo do ensaio de 78 semanas, e em associação com insulina MDI, com ou sem metformina (empagliflozina 10 mg: 39,8%, empagliflozina 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2%

durante as primeiras 18 semanas do tratamento quando a insulina não pode ser ajustada, empagliflozina 10 mg: 51,1%, empagliflozina 25 mg: 57,7%, placebo: 58%, ao longo do ensaio de 52 semanas).

Hipoglicemia grave (acontecimentos que exigem tratamento)

Não foi observado um aumento de hipoglicemia grave com empagliflozina em comparação com o placebo em monoterapia, em terapêutica de associação com metformina, em terapêutica de associação com metformina e uma sulfonilureia, em terapêutica de associação com pioglitazona com ou sem metformina, em terapêutica de associação com linagliptina e metformina, como adjuvante para a terapêutica padrão, e para a associação de empagliflozina com metformina em doentes sem tratamento anterior em comparação com os doentes tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais. Foi observado um aumento da frequência quando utilizada em terapêutica de associação com insulina basal com ou sem metformina e com ou sem uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 0%; empagliflozina 25 mg: 1,3%; placebo: 0% durante as primeiras 18 semanas de tratamento quando a insulina não pôde ser ajustada; empagliflozina 10 mg: 0%; empagliflozina 25 mg: 1,3%; placebo 0% ao longo do ensaio de 78 semanas), e em associação com insulina MDI, com ou sem metformina (empagliflozina 10 mg: 1,6%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% durante as primeiras 18 semanas do tratamento quando a insulina não pode ser ajustada, e ao longo do ensaio de 52 semanas).

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais

A monilíase vaginal, a vulvovaginite, a balanite e outras infeções genitais foram notificadas com maior frequência em doentes tratados com empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0%; empagliflozina 25 mg: 3,9%) do que com o placebo (1,0%). Estas infeções foram notificadas mais frequentemente em doentes do sexo feminino tratadas com empagliflozina comparativamente ao placebo, sendo que a diferença em termos de frequência foi menos pronunciada em doentes do sexo masculino. As infeções do aparelho genital foram de intensidade ligeira a moderada.

Micção aumentada

A micção aumentada (que inclui os termos pré-definidos polaquiúria, poliúria e nictúria) foi observada com maior frequência em doentes tratados com empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5%; empagliflozina 25 mg: 3,3%) do que com o placebo (1,4%). A micção aumentada foi em geral de intensidade ligeira a moderada. A frequência de notificações de nictúria foi semelhante para o placebo e para a empagliflozina (<1%).

Infeção do trato urinário

A frequência global de infeção do trato urinário notificada como acontecimento adverso foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina 25 mg e com placebo (7,0% e 7,2%), tendo sido mais elevada com empagliflozina 10 mg (8,8%). Tal como para o placebo, a infeção do trato urinário foi notificada mais frequentemente para a empagliflozina em doentes com antecedentes de infeções crónicas ou recorrentes do trato urinário. A intensidade (ligeira, moderada, grave) da infeção do trato urinário foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina e com placebo. A infeção do trato urinário foi notificada mais frequentemente em doentes do sexo feminino tratados com empagliflozina, em comparação com o placebo; não houve diferença em doentes do sexo masculino.

Depleção de volume

A frequência global de depleção de volume [incluindo os termos pré-definidos: tensão arterial (em ambulatório) diminuída, tensão arterial sistólica diminuída, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope] foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6%; empagliflozina 25 mg: 0,4%) e com placebo (0,3%). A frequência de episódios de depleção de volume foi maior em doentes com idade igual ou superior a 75 anos tratados com empagliflozina 10 mg (2,3%) ou com empagliflozina 25 mg (4,3%), em comparação com o placebo (2,1%).

Aumento do nível sanguíneo de creatinina/Diminuição da taxa de filtração glomerular

As frequências globais dos doentes com aumento do nível sanguíneo de creatinina e com diminuição da taxa de filtração glomerular foram semelhantes entre a empagliflozina e o placebo (o nível sanguíneo de creatinina aumentou: empagliflozina 10 mg 0,6%; empagliflozina 25 mg 0,1%; placebo 0,5%; a taxa de filtração glomerular diminuiu: empagliflozina 10 mg 0,1%; empagliflozina 25 mg 0%; placebo 0,3%).

Os aumentos iniciais da creatinina e as diminuições iniciais das taxas de filtração glomerular estimadas nos doentes tratados com empagliflozina foram geralmente transitórias durante o tratamento contínuo, ou reversíveis após a interrupção do tratamento com o medicamento.

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

Sintomas

Em estudos clínicos controlados, doses individuais até 800 mg de empagliflozina (equivalentes a 32 vezes a dose diária máxima recomendada) em voluntários saudáveis e doses múltiplas diárias até 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 vezes a dose diária máxima recomendada) em doentes com diabetes tipo 2 não revelaram qualquer toxicidade. A empagliflozina fez aumentar a excreção de glicose na urina, com conseqüente aumento do volume de urina. O aumento observado do volume urinário não foi dependente da dose e não é clinicamente significativo. Não há experiência com doses superiores a 800 mg em seres humanos.

Terapêutica

Na eventualidade de sobredosagem, o tratamento deve ser iniciado conforme adequado à situação clínica do doente. A remoção de empagliflozina por hemodiálise não foi investigada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, excluindo as insulinas, código ATC: A10BX12

Mecanismo de ação

A empagliflozina é um inibidor competitivo reversível, altamente potente (IC₅₀ de 1,3 nmol) e seletivo do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). A empagliflozina não inibe outros transportadores de glicose importantes para o transporte da glicose para os tecidos periféricos, sendo 5.000 vezes mais seletiva para o SGLT2 do que para o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção de glicose no intestino. O SGLT2 apresenta elevada expressão no rim, ao passo que a expressão noutros tecidos é muito reduzida ou inexistente. Como transportador predominante, é responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2 ao reduzir a reabsorção renal da glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicurético depende da glicemia e da TFG. A inibição do SGLT2 em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia leva a um excesso de excreção de glicose na urina. Para além disso, o início da

empagliflozina aumenta a excreção de sódio, resultando numa diurese osmótica e diminuição do volume intravascular.

Em doentes com diabetes tipo 2, a excreção urinária da glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e é contínua ao longo do intervalo posológico de 24 horas. O aumento da excreção urinária de glicose manteve-se até ao final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média de aproximadamente 78 g/dia. Este aumento da excreção urinária de glicose provocou uma redução imediata dos níveis plasmáticos de glicose em doentes com diabetes tipo 2.

A empagliflozina melhora a glicemia plasmática em jejum e pós-prandial. O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da via metabólica da insulina, o que contribui para um risco reduzido de hipoglicemia. Foi observada uma melhoria dos marcadores alternativos da função das células beta, incluindo o Modelo de Avaliação da Homeostase- β (HOMA- β). Adicionalmente, a excreção urinária de glicose desencadeia perda calórica, associada a perda de gordura corporal e redução do peso corporal. A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese, o que poderá contribuir para a diminuição sustentada e moderada da tensão arterial. A glicosúria, natriurese e diurese osmótica observadas com a empagliflozina podem contribuir para a melhoria dos resultados cardiovasculares.

Eficácia e segurança clínicas

Tanto a melhoria do controlo glicémico como a redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares são parte integrante do tratamento da diabetes tipo 2.

A eficácia glicémica e os resultados cardiovasculares foram avaliados num total de 14.663 doentes com diabetes tipo 2, que foram tratados em 12 estudos clínicos com dupla ocultação, controlados com placebo e com controlo ativo, dos quais 9.295 foram tratados com empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4.165 doentes; empagliflozina 25 mg: 5.130 doentes). O tratamento em cinco dos estudos durou 24 semanas; na extensão destes e de outros estudos, os doentes foram expostos à empagliflozina durante até 102 semanas de tratamento.

O tratamento com empagliflozina em monoterapia e em associação com metformina, pioglitazona, uma sulfonilureia, inibidores da DPP-4 e insulina resultou em melhorias clinicamente relevantes da HbA1c, glicemia plasmática em jejum (GPJ), peso corporal e da tensão arterial sistólica e diastólica. A administração de empagliflozina 25 mg permitiu que uma maior proporção de doentes atingisse o objetivo de níveis de HbA1c inferiores a 7% e que um menor número de doentes necessitasse de resgate glicémico, em comparação com empagliflozina 10 mg e com placebo. Um valor de HbA1c inicial mais elevado foi associado a uma maior redução da HbA1c. Para além disso, a empagliflozina como adjuvante da terapêutica padrão diminuiu a mortalidade cardiovascular nos doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.

Monoterapia

A eficácia e segurança da empagliflozina em monoterapia foram avaliadas num estudo com dupla ocultação e controlado com placebo e com controlo ativo, com a duração de 24 semanas, em doentes que nunca haviam tomado medicação para a diabetes. O tratamento com empagliflozina resultou numa redução estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) da HbA1c, em comparação com o placebo, (Tabela 2) e numa redução clinicamente significativa da GPJ.

Numa análise pré-especificada de doentes ($N=201$), com um valor inicial de HbA1c $\geq 8,5\%$, o tratamento resultou numa redução da HbA1c, em relação ao valor inicial, de -1,44% para empagliflozina 10 mg, -1,43% para empagliflozina 25 mg e -1,04% para sitagliptina, bem como um aumento de 0,01% para o placebo.

Numa extensão deste estudo com dupla ocultação e controlado com placebo, as reduções da HbA1c, peso corporal e tensão arterial foram mantidas até à 76ª semana.

Tabela 2: Resultados de eficácia de um estudo de 24 semanas, controlado com placebo com empagliflozina em monoterapia^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptina
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valor inicial (média)	7,91	7,87	7,86	7,85
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (média)	78,23	78,35	77,80	79,31
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
TAS (mmHg)⁴				
Valor inicial (média)	130,4	133,0	129,9	132,5
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliado em termos de significância estatística em resultado do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

³ IC 95%

⁴ LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

*valor de $p < 0,0001$

Terapêutica de associação

Empagliflozina em terapêutica de associação com metformina, sulfonilureia e pioglitazona

A empagliflozina utilizada em terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, ou pioglitazona com ou sem metformina resultou em reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) da HbA1c e do peso corporal, em comparação com o placebo (Tabela 3). Adicionalmente, resultou numa redução clinicamente significativa da GPJ e da tensão arterial sistólica e diastólica, em comparação com o placebo.

Na extensão destes estudos com dupla ocultação e controlo com placebo, as reduções da HbA1c, do peso corporal e da tensão arterial mantiveram-se até à 76^a semana.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos de 24 semanas controlados com placebo^a

Terapêutica de associação com metformina			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valor inicial (média)	7,90	7,94	7,86
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (média)	79,73	81,59	82,21
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
TAS (mmHg)²			
Valor inicial (média)	128,6	129,6	130,0
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Terapêutica de associação com metformina e uma sulfonilureia			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valor inicial (média)	8,15	8,07	8,10
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (média)	76,23	77,08	77,50
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
TAS (mmHg)²			
Valor inicial (média)	128,8	128,7	129,3
Varição em relação ao valor inicial ¹	-1,4	-4,1	-3,5

Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Terapêutica de associação com pioglitazona +/- metformina			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valor inicial (média)	8,16	8,07	8,06
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (média)	78,1	77,97	78,93
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
TAS (mmHg)³			
Valor inicial (média)	125,7	126,5	126
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliado em termos de significância estatística em resultado do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

³ LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

* valor de p <0,0001

Em associação com metformina em doentes sem tratamento anterior

Efetou-se um estudo de desenho fatorial, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e a segurança de empagliflozina em doentes sem tratamento anterior. O tratamento com empagliflozina em associação com metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1000 mg; 12,5 mg e 500 mg, e 12,5 mg e 1000 mg administrados duas vezes ao dia) resultou em melhorias estatisticamente significativas da HbA1c (Tabela 4) e conduziu a reduções maiores da GPJ (em comparação com os componentes individuais) e do peso corporal (em comparação com metformina).

Tabela 4: Resultados de eficácia às 24 semanas comparando empagliflozina em associação com metformina com os componentes individuais^a

	Empagliflozina 10 mg ^b			Empagliflozina 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	No Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	No Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Basal (média)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Varição face a valor basal ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparação com empa (IC 95%) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Comparação com met (IC 95%) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozina

¹ média ajustada em função do valor basal

^a As análises foram realizadas sobre o conjunto completo de análise (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (OC)

^b Administrada diariamente em duas doses iguais quando administradas em conjunto com metformina

^c Administrada diariamente em duas doses iguais

*p≤0,0062 para HbA1c

Empagliflozina em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina

Nos doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg, o tratamento, tanto com empagliflozina 10 mg como com 25 mg, resultou em reduções estatisticamente significativas (<0,0001) da HbA1c e do peso corporal em comparação com placebo (Tabela 5). Além disso, resultou em diminuições clinicamente significativas da GPJ e da pressão arterial sistólica e diastólica em comparação com placebo.

Tabela 5. Resultados de eficácia de um estudo de 24 semanas controlado com placebo em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg

Terapêutica de associação com metformina e linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozina⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valor inicial (média)	7,96	7,97	7,97
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,14	-0,65	-0,56
Diferença relativamente ao placebo (IC 95%)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Peso corporal (kg)³			
Valor inicial (média)	82,3	88,4	84,4
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Diferença relativamente ao placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
TAS (mmHg)⁴			
Valor inicial (média)	130,1	130,4	131,0
Varição em relação ao valor inicial ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliada quanto à significância estatística; não fez parte do procedimento sequencial de análise para os resultados finais

³ O modelo MMRM aplicado ao FAS (OC) incluiu a HbA1c inicial, a TFG_e (MDRD) inicial, a região geográfica, a consulta, o tratamento e a interação entre consulta e tratamento. Quanto ao peso, incluiu-se o peso inicial.

⁴ O modelo MMRM incluiu a TAS inicial e a HbA1c como covariáveis lineares e a TFG_e inicial, a região geográfica, o tratamento, a consulta e a interação entre consulta e tratamento como efeitos fixos.

⁵ Os doentes aleatoriamente atribuídos ao grupo placebo estavam a ser tratados com placebo e linagliptina 5 mg com metformina de base

⁶ Os doentes aleatoriamente atribuídos aos grupos de empagliflozina 10 mg ou 25 mg estavam a ser tratados com empagliflozina 10 mg ou 25 mg e linagliptina 5 mg com metformina de base

* valor de p<0,0001

Num subgrupo pré-especificado de doentes com HbA1c inicial igual ou superior a 8,5%, a redução da HbA1c em relação ao valor basal foi de -1,3% com empagliflozina 10 mg ou 25 mg às 24 semanas (p<0,0001) em comparação com placebo.

Dados de 24 meses de empagliflozina em associação com metformina em comparação com glimepirida

Num estudo que comparou a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg *versus* glimepirida (até 4 mg por dia) em doentes com controlo glicémico inadequado com metformina em monoterapia, o tratamento diário com empagliflozina originou uma redução superior da HbA1c (Tabela 6), e uma redução clinicamente significativa da GPJ, em comparação com a glimepirida. O tratamento diário com empagliflozina resultou numa redução estatisticamente significativa do peso corporal e da tensão arterial sistólica e diastólica e numa menor proporção de doentes com episódios hipoglicémicos,

em comparação com a glimepirida, com significado estatístico (2,5% para empagliflozina, 24,2% para glimepirida, $p < 0,0001$).

Tabela 6: Resultados de eficácia à 104ª semana, num estudo controlado com comparador ativo, que comparou a empagliflozina com a glimepirida em associação com metformina^a

	Empagliflozina 25 mg	Glimepirida^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Valor inicial (média)	7,92	7,92
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,66	-0,55
Diferença relativamente à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²	33,6	30,9
N	765	780
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (média)	82,52	83,03
Varição em relação ao valor inicial ¹	-3,12	1,34
Diferença relativamente à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
TAS (mmHg)²		
Valor inicial (média)	133,4	133,5
Varição em relação ao valor inicial ¹	-3,1	2,5
Diferença relativamente à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0; 4,2)	

^a Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

^b Até 4 mg de glimepirida

¹ Média ajustada ao valor inicial

² LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

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

** valor de $p < 0,0001$

Associação à terapêutica com insulina

Empagliflozina em terapêutica de associação com doses múltiplas diárias de insulina

A eficácia e segurança da empagliflozina em associação com doses múltiplas diárias de insulina, com ou sem terapêutica concomitante com metformina, foram avaliadas num estudo controlado com placebo com dupla ocultação, com a duração de 52 semanas. Durante as primeiras 18 semanas e as últimas 12 semanas, a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para se atingirem níveis pré-prandiais de glicose <100 mg/dl (5,5 mmol/l), e níveis pós-prandiais de glicose <140 mg/dl (7,8 mmol/l) entre a 19ª e a 40ª semanas.

À 18ª semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c, em comparação com o placebo (Tabela 7).

À 52ª semana, o tratamento com empagliflozina resultou numa redução estatisticamente significativa da HbA1c e da insulina administrada, em comparação com o placebo, assim como numa redução da GPJ e do peso corporal.

Tabela 7: Resultados de eficácia às 18^a e 52^a semanas, num estudo controlado com placebo, de empagliflozina em associação com doses múltiplas diárias de insulina, com ou sem metformina

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) na semana 18			
Valor inicial (média)	8,33	8,39	8,29
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) na semana 52²			
Valor inicial (média)	8,25	8,40	8,37
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7% na semana 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dose de insulina (UI/dia) na semana 52²			
Valor inicial (média)	89,94	88,57	90,38
Varição em relação ao valor inicial ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-8,83* (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Peso corporal (kg) na semana 52²			
Valor inicial (média)	96,34	96,47	95,37
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Média ajustada ao valor inicial

² semanas 19-40: regime de tratamento por objetivos com ajuste de dose de insulina de modo a atingir os níveis pretendidos e pré-definidos de glicose (pré-prandial <100 mg/dl (5,5 mmol/l), pós-prandial <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* valor de p <0,0001

** valor de p = 0,0003

*** valor de p = 0,0005

valor de p = 0,0040

Empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal

A eficácia e segurança da empagliflozina em associação com insulina basal, com ou sem metformina e/ou uma sulfonilureia, foram avaliadas num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação, com a duração de 78 semanas. Durante as primeiras 18 semanas, a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para se atingir um nível de GPJ <110 mg/dl, nas 60 semanas seguintes.

À 18ª semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c (Tabela 8).

À 78ª semana, a empagliflozina apresentou uma diminuição estatisticamente significativa da HbA1c e da insulina administrada, em comparação com o placebo. Adicionalmente, o tratamento com empagliflozina resultou numa redução da GPJ, do peso corporal e da tensão arterial.

Tabela 8: Resultados de eficácia às 18ª e 78ª semanas, num estudo controlado com placebo de empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal com ou sem metformina ou uma sulfonilureia^a

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) na semana 18			
Valor inicial (média)	8,10	8,26	8,34
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) na semana 78			
Valor inicial (média)	8,09	8,27	8,29
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
Dose de insulina basal (UI/dia) na semana 78			
Valor inicial (média)	47,84	45,13	48,43
Varição em relação ao valor inicial ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

^a Conjunto completo de análise (FAS) - Preenchido com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

¹ média ajustada ao valor inicial

* valor de $p < 0,0001$

** valor de $p < 0,025$

Doentes com compromisso renal, dados de estudo controlado com placebo, com duração de 52 semanas

A eficácia e segurança da empagliflozina em associação com terapêutica antidiabética foram avaliadas em doentes com compromisso renal num estudo controlado com placebo com dupla ocultação, com a duração de 52 semanas. O tratamento com empagliflozina originou uma redução estatisticamente significativa da HbA1c (Tabela 9) e uma melhoria clinicamente significativa da GPJ, em comparação com o placebo à 24ª semana. A melhoria da HbA1c, do peso corporal e da tensão arterial manteve-se até às 52 semanas.

Tabela 9: Resultados à 24ª semana num estudo controlado com placebo de empagliflozina em doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal^a

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina a 25 mg	Placebo	Empagliflozina a 25 mg
	TFGe ≥60 a <90 ml/min/1,73 m ²			TFGe ≥30 a <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Valor inicial (média)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42 (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Peso corporal (kg)²					
Valor inicial (média)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
TAS (mmHg)²					
Valor inicial (média)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliado em termos de significância estatística em resultado do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

* p<0,0001

Resultados cardiovasculares

O estudo EMPA-REG OUTCOME, em dupla ocultação controlado por placebo, comparou doses agrupadas de empagliflozina 10 mg e 25 mg com placebo, como adjuvante da terapêutica padrão em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. No total, foram tratados 7.020 doentes (empagliflozina 10 mg: 2.345; empagliflozina 25 mg: 2.342; placebo: 2.333) e seguidos, em média, durante 3,1 anos. A idade média foi de 63 anos, a HbA1c média foi de 8,1% e 71,5% eram do sexo masculino. No início, 74% dos doentes estavam a ser tratados com metformina, 48% com insulina e 43% com uma sulfonilureia. Cerca de metade dos doentes (52,2%) tinham uma TFGe de 60-90 ml/min/1,73 m²; 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m² e 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m².

À semana 12, foi observada uma melhoria média ajustada (EP) na HbA1c quando comparada com a basal de 0,11% (0,02) no grupo do placebo e 0,65% (0,02) e 0,71% (0,02) nos grupos de empagliflozina 10 mg e 25 mg. Após as primeiras 12 semanas, o controlo glicémico foi otimizado de forma independente do tratamento sob investigação. Assim, o efeito encontrava-se atenuado à semana 94, com uma melhoria média ajustada (EP) da HbA1c de 0,08% (0,02) no grupo do placebo, e 0,50% (0,02) e 0,55 (0,02) nos grupos da empagliflozina 10 mg e 25 mg.

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução do *endpoint* principal composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal e acidente vascular cerebral não-fatal. O efeito do tratamento deveu-se a uma redução significativa na morte cardiovascular sem alterações significativas no enfarte do miocárdio não-fatal e no acidente vascular cerebral não-fatal. A diminuição da morte cardiovascular foi comparável entre a empagliflozina 10 mg e 25 mg (Figura 1) e confirmada pela melhoria da sobrevivência global (Tabela 10).

A eficácia na prevenção da mortalidade cardiovascular não foi estabelecida de forma conclusiva nos utilizadores de inibidores da DPP-4 ou em doentes de etnia negra, uma vez que a representação destes grupos no estudo EMPA-REG OUTCOME foi limitada.

Tabela 10: Efeito do tratamento no *endpoint* principal composto, nos seus componentes e na mortalidade

	Placebo	Empagliflozina^b
N	2333	4687
Tempo até ao primeiro acontecimento de morte CV, EM não-fatal, ou AVC não-fatal) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valor de p para superioridade		0,0382
Morte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valor de p		<0,0001
EM não-fatal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valor de p		0,2189
AVC não-fatal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valor de p		0,1638
Mortalidade global N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valor de p		<0,0001
Mortalidade não-CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, EM = enfarte do miocárdio

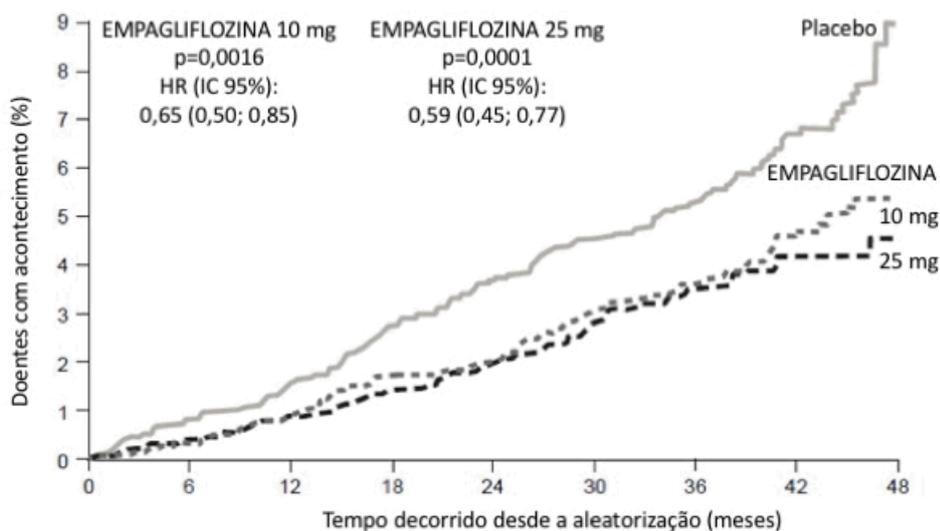
^a Conjunto tratado (CS), ou seja, os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo

^b Doses agrupadas de empagliflozina: 10 mg e 25 mg

* Uma vez que os dados do ensaio clínico foram incluídos numa análise intercalar, aplicou-se um intervalo de confiança bilateral de 95,02% que corresponde a um valor de p inferior a 0,0498 para a significância.

Figura 1 Tempo até à ocorrência de morte cardiovascular no estudo EMPA-REG OUTCOME

Doses individuais de empagliflozina versus placebo



	N.º em risco									
EMPAGLIFLOZINA 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201	
EMPAGLIFLOZINA 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213	
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177	

Glicemia plasmática em jejum

Em quatro estudos controlados com placebo, o tratamento com empagliflozina em monoterapia ou em associação com metformina, pioglitazona ou metformina mais uma sulfonilureia resultou em valores de variação média da GPJ, relativamente ao valor inicial, de -20,5 mg/dl (-1,14 mmol/l) para empagliflozina 10 mg e -23,2 mg/dl (-1,29 mmol/l) para empagliflozina 25 mg, por comparação com o placebo (7,4 mg/dl (0,41 mmol/l)). Este efeito foi observado após 24 semanas e manteve-se durante 76 semanas.

Glicemia pós-prandial de 2 horas

O tratamento com a empagliflozina em associação com metformina, ou com metformina e uma sulfonilureia, resultou numa diminuição clinicamente significativa da glicose pós-prandial ao fim de 2 horas (teste de tolerância à refeição) à 24ª semana (em associação com metformina: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozina 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozina 25 mg: -44,6 mg/dl; em associação com metformina e uma sulfonilureia: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozina 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozina 25 mg: -36,6 mg/dl).

Doentes com valor inicial elevado de HbA1c >10%

Numa análise agrupada pré-especificada de três ensaios de fase 3, o tratamento sem ocultação com empagliflozina 25 mg em doentes com hiperglicemia grave (N=184, HbA1c inicial média 11,15%) resultou numa diminuição clinicamente significativa da HbA1c de 3,27% na semana 24, em relação ao valor inicial; não foram incluídos grupos com placebo nem com empagliflozina 10 mg nestes ensaios.

Peso corporal

Numa análise agrupada pré-especificada de 4 estudos controlados com placebo, o tratamento com empagliflozina originou uma diminuição do peso corporal (-0,24 kg para o placebo, -2,04 kg para empagliflozina 10 mg e -2,26 kg para empagliflozina 25 mg) à 24ª semana, que se manteve até à 52ª semana (-0,16 kg para o placebo, -1,96 kg para empagliflozina 10 mg e -2,25 kg para empagliflozina 25 mg).

Tensão arterial

A eficácia e segurança da empagliflozina foram avaliadas num estudo com dupla ocultação e controlado com placebo, com a duração de 12 semanas, em doentes com diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, submetidos a terapêutica com diferentes antidiabéticos e até 2 anti-hipertensores. O tratamento com empagliflozina uma vez por dia originou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c e da tensão arterial sistólica e diastólica média ao longo de 24 horas, medida através de monitorização da tensão arterial em ambulatório (Tabela 11). O tratamento com empagliflozina causou diminuição da TAS e TAD, na posição sentada.

Tabela 11: Resultados de eficácia à 12^a semana, num estudo controlado com placebo de empagliflozina, em doentes com diabetes tipo 2 e tensão arterial não controlada^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) na semana 12¹			
Valor inicial (média)	7,90	7,87	7,92
Varição em relação ao valor inicial ²	0,03	-0,59	-0,62
Diferença relativamente ao placebo ² (IC 95%)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
TAS ao longo de 24 horas na semana 12³			
Valor inicial (média)	131,72	131,34	131,18
Varição em relação ao valor inicial ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Diferença relativamente ao placebo ⁴ (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
TAD ao longo de 24 horas na semana 12³			
Valor inicial (média)	75,16	75,13	74,64
Varição em relação ao valor inicial ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Diferença relativamente ao placebo ⁵ (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Conjunto completo de análise (FAS)

¹ LOCF, valores após terapêutica de resgate antidiabética ignorados

² Média ajustada aos valores iniciais de HbA1c e de TFGe, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

³ LOCF, valores após terapêutica de resgate antidiabética ou mudança de terapêutica de resgate anti-hipertensiva ignorados

⁴ Média ajustada aos valores iniciais de TAS, de HbA1c e de TFGe, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

⁵ Média ajustada aos valores iniciais de TAD, de HbA1c e de TFGe, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

* valor de $p < 0,0001$

** valor de $p < 0,001$

Numa análise agrupada pré-especificada de 4 ensaios controlados com placebo, o tratamento com empagliflozina resultou numa diminuição da tensão arterial sistólica (empagliflozina 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozina 25 mg: -4,3 mmHg) comparativamente com o placebo (-0,5 mmHg) e da tensão arterial diastólica (empagliflozina 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozina 25 mg: -2,0 mmHg) comparativamente com o placebo (-0,5 mmHg) à 24^a semana, que se manteve até à 52^a semana.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Jardiance em um ou mais subgrupos da população pediátrica com diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina foi extensivamente caracterizada em voluntários saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. Após administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem num t_{max} mediano de 1,5 horas após a administração. Após a C_{max} , as concentrações plasmáticas diminuíram de forma bifásica, com uma fase de rápida distribuição e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC e a C_{max} plasmáticas médias no estado estacionário foram de 1.870 nmol.h e de 259 nmol/l, com empagliflozina 10 mg, e de 4.740 nmol.h e de 687 nmol/l com empagliflozina 25 mg, uma vez por dia. A exposição sistémica à empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado estacionário da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear ao longo do tempo. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e doentes com diabetes tipo 2.

A administração de empagliflozina 25 mg após ingestão duma refeição rica em gorduras e altamente calórica resultou numa exposição ligeiramente inferior; a AUC diminuiu aproximadamente 16% e a C_{max} aproximadamente 37%, em comparação com os valores em jejum. O efeito observado dos alimentos sobre a farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a empagliflozina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição no estado estacionário foi estimado em 73,8 l, com base na análise farmacocinética populacional. Após administração duma solução oral de [14 C]-empagliflozina a voluntários saudáveis, a distribuição pelos glóbulos vermelhos foi de aproximadamente 37% e a ligação às proteínas plasmáticas de 86%.

Biotransformação

Não foram detetados metabolitos significativos da empagliflozina no plasma humano e os metabolitos mais abundantes foram três conjugados glucurónicos (2-, 3- e 6-O glucurónido). A exposição sistémica de cada metabolito foi inferior a 10% do total da matéria associada ao fármaco. Os estudos *in vitro* sugerem que a via metabólica primária da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pelas uridina-5'-difosfato-glucuronil-transferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Eliminação

Com base na análise farmacocinética populacional, a semivida terminal aparente da eliminação da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a depuração oral aparente foi de 10,6 l/hora. As variabilidades interindividuais e residuais da depuração da empagliflozina oral foram de 39,1% e 35,8%, respetivamente. Com uma toma única diária, as concentrações plasmáticas no estado estacionário da empagliflozina foram atingidas à quinta dose. Em consonância com a semivida, foi observada até 22% de acumulação, relativamente à AUC plasmática, no estado estacionário. Após administração de uma solução oral de [14 C]-empagliflozina a voluntários saudáveis, aproximadamente 96% da radioatividade associada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41%) ou na urina (54%). A maioria da radioatividade associada ao fármaco recolhida nas fezes correspondia ao fármaco inicial na forma não alterada e aproximadamente metade da radioatividade associada ao fármaco excretada na urina correspondia ao fármaco inicial na forma não alterada.

Populações especiais

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (TFGe <30 - <90 ml/min/1,73m²) e em doentes com insuficiência renal/doença renal terminal (DRT), a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com compromisso renal moderado e insuficiência renal/DRT quando comparados com doentes com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com compromisso renal ligeiro e grave quando comparados com indivíduos com função renal normal. A análise farmacocinética populacional mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a diminuição da TFGe, originando um aumento da exposição ao fármaco.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a C_{max} aproximadamente 4%, 23% e 48%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Índice de Massa Corporal

O Índice de massa corporal não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina, com base na análise farmacocinética populacional. Nesta análise, foi estimada uma AUC 5,82%, 10,4% e 17,3% inferior em indivíduos, com IMC de 30, 35 e 45 kg/m², respetivamente, em comparação com indivíduos com um índice de massa corporal de 25 kg/m².

Sexo

O sexo não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina, com base na análise farmacocinética populacional.

Raça

Na análise farmacocinética populacional, foi estimada uma AUC 13,5% superior em asiáticos com um índice de massa corporal de 25 kg/m², em comparação com não asiáticos com um índice de massa corporal de 25 kg/m².

Idosos

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina, com base na análise farmacocinética populacional.

População pediátrica

Não foram realizados estudos para caracterizar a farmacocinética da empagliflozina em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce.

Em estudos de toxicidade a longo prazo com roedores e cães, foram observados sinais de toxicidade com exposições iguais ou superiores a 10 vezes a dose terapêutica de empagliflozina. A maioria da toxicidade foi coerente com a farmacologia secundária associada a perda de glicose pela urina e desequilíbrios eletrolíticos, incluindo perda de peso corporal e de gordura corporal, aumento do consumo de alimentos, diarreia, desidratação, diminuição da glicose sérica e elevação de outros parâmetros séricos que traduzem um aumento do metabolismo proteico e da neoglicogénese, alterações urinárias tais como poliúria e glicosúria, e alterações microscópicas, incluindo mineralização no rim e nalguns tecidos moles e vasculares. As evidências microscópicas dos efeitos da farmacologia exagerada sobre o rim, observadas nalgumas espécies, incluíram dilatação tubular e

mineralização tubular e pélvica, a um nível aproximadamente 4 vezes superior à AUC por exposição clínica à empagliflozina associada à dose de 25 mg.

A empagliflozina não é genotóxica.

Num estudo de carcinogenicidade, durante 2 anos, a empagliflozina não fez aumentar a incidência de tumores em ratos fêmea até à dose mais elevada de 700 mg/kg/dia, que corresponde a aproximadamente 72 vezes a AUC máxima por exposição clínica à empagliflozina. Em ratos machos foram observadas lesões proliferativas vasculares benignas associadas ao tratamento (hemangiomas) do gânglio linfático mesentérico nas doses mais elevadas, mas não com 300 mg/kg/dia, que corresponde a cerca de 26 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. Foi observada uma maior incidência de tumores das células intersticiais nos testículos de ratos para ≥ 300 mg/kg/dia, mas não para 100 mg/kg/dia, que corresponde a aproximadamente 18 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. Ambos os tipos de tumor são frequentes em ratos e não é provável que sejam relevantes para o ser humano.

A empagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos fêmea em doses até 1.000 mg/kg/dia, que corresponde a aproximadamente 62 vezes a exposição clínica máxima à empagliflozina. A empagliflozina induziu tumores renais em ratinhos machos a 1.000 mg/kg/dia, mas não a 300 mg/kg/dia, o que corresponde a cerca de 11 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. O mecanismo de ação destes tumores depende da predisposição natural do ratinho macho à patologia renal e de uma via metabólica que não tem equivalente em seres humanos. Os tumores renais do ratinho macho não são considerados relevantes para os seres humanos.

Com níveis de exposição significativamente acima da exposição em seres humanos após doses terapêuticas, a empagliflozina não teve quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desenvolvimento precoce do embrião. A empagliflozina administrada durante o período de organogénese não foi teratogénica. A empagliflozina apenas causou curvatura dos ossos das extremidades em ratos, e aumento da mortalidade embrionária em coelhos, em doses maternotóxicas.

Em estudos de toxicidade pré e pós-natal em ratos, foi observado um menor aumento de peso das crias, para níveis de exposição materna aproximadamente 4 vezes superiores à exposição clínica máxima à empagliflozina. Este efeito não foi observado na exposição sistémica igual ao nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. A relevância deste resultado para os seres humanos não é evidente.

Num estudo de toxicidade juvenil, em ratos, quando se administrou empagliflozina desde o 21º dia até ao 90º dia após o nascimento, só se verificou dilatação renal tubular e pélvica, mínima a ligeira e não-adversa, nos ratos juvenis, na dosagem de 100 mg/kg/dia, o que corresponde aproximadamente a 11 vezes a dose clínica máxima de 25 mg. Estes efeitos estavam ausentes após um período de recuperação sem fármaco de 13 semanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Croscarmelose sódica

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Talco
Macrogol (400)
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

Blisters unidos e perfurados em PVC/alumínio.
Apresentações de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

Jardiance 10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

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

Data da primeira autorização: 22 de maio de 2014

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(EIS) 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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grécia

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

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

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jardiance 10 mg comprimidos revestidos por película
Empagliflozina

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

Cada comprimido contém 10 mg de empagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose; consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 x 1 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película
60 x 1 comprimidos revestidos por película
70 x 1 comprimidos revestidos por película
90 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/14/930/010 7 comprimidos
EU/1/14/930/011 10 comprimidos
EU/1/14/930/012 14 comprimidos
EU/1/14/930/013 28 comprimidos
EU/1/14/930/014 30 comprimidos
EU/1/14/930/015 60 comprimidos
EU/1/14/930/016 70 comprimidos
EU/1/14/930/017 90 comprimidos
EU/1/14/930/018 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jardiance 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 (perfurados)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jardiance 10 mg comprimidos
Empagliflozina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jardiance 25 mg comprimidos revestidos por película
Empagliflozina

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

Cada comprimido contém 25 mg de empagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose; consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 x 1 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película
60 x 1 comprimidos revestidos por película
70 x 1 comprimidos revestidos por película
90 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/14/930/001 7 comprimidos
EU/1/14/930/002 10 comprimidos
EU/1/14/930/003 14 comprimidos
EU/1/14/930/004 28 comprimidos
EU/1/14/930/005 30 comprimidos
EU/1/14/930/006 60 comprimidos
EU/1/14/930/007 70 comprimidos
EU/1/14/930/008 90 comprimidos
EU/1/14/930/009 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jardiance 25 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 (perfurados)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jardiance 25 mg comprimidos
Empagliflozina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Jardiance 10 mg comprimidos revestidos por película Jardiance 25 mg comprimidos revestidos por película empagliflozina

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Jardiance e para que é utilizado

Jardiance contém a substância ativa empagliflozina que bloqueia uma proteína nos rins chamada cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). A SGLT2 impede que a glicose seja excretada na urina através da absorção da glicose para a corrente sanguínea à medida que o sangue é filtrado nos rins. Ao bloquear esta proteína, o medicamento faz com que a glicose (o açúcar no sangue), o sódio (sal) e a água sejam eliminados através da urina e que, assim, os níveis de glicose no sangue, que se encontram muito elevados devido à sua diabetes tipo 2, sejam diminuídos.

- Jardiance é usado para tratar a diabetes tipo 2, em doentes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos), não controlada apenas através de dieta e de exercício.
- Jardiance pode ser usado sem outros medicamentos em doentes que não possam tomar metformina (outro medicamento para a diabetes).
- Jardiance também pode ser usado com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. Esses outros medicamentos podem ser medicamentos tomados por via oral ou administrados por injeção, como por exemplo a insulina.

É importante que continue a seguir o seu plano de dieta e exercício como lhe indicou o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que é a diabetes tipo 2?

A diabetes tipo 2 é uma doença que está relacionada tanto com as suas características genéticas como com o seu estilo de vida. Se tem diabetes tipo 2, o seu pâncreas não fabrica insulina suficiente para controlar o nível de glicose no sangue e o corpo não consegue utilizar a sua própria insulina de forma eficaz. Tal resulta em níveis elevados de glicose no sangue, que podem levar a problemas de saúde, tais como doenças do coração ou dos rins, cegueira e problemas de circulação nos braços e pernas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Jardiance

Não tome Jardiance:

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

Advertências e precauções

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

- acerca do que pode fazer para prevenir a desidratação
- se tiver "diabetes tipo 1". Este tipo de diabetes normalmente surge na juventude e o seu corpo não produz nenhuma insulina.
- se tiver uma perda rápida de peso, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dores de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço involuntários, hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca, ou um cheiro diferente na urina ou no suor, contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo. Estes sintomas podem ser um sinal de "cetoacidose diabética"- um problema que se pode ter com a diabetes devido a níveis elevados de "corpos cetónicos" na urina ou no sangue, detetados nos exames de laboratório. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode aumentar com o jejum prolongado, o consumo excessivo de álcool, a desidratação, reduções súbitas da dose de insulina ou uma necessidade maior de insulina devido a uma grande cirurgia ou a uma doença grave.
- se tiver problemas graves nos rins - o seu médico poderá pedir-lhe que tome um medicamento diferente.
- se tiver idade igual ou superior a 75 anos, uma vez que o aumento da quantidade de urina causado pelo medicamento poderá afetar o equilíbrio de líquidos no seu organismo e aumentar o seu risco de desidratação. Os possíveis sinais desta situação encontram-se na secção 4, "Efeitos secundários possíveis" em "desidratação".
- se tiver idade igual ou superior a 85 anos, uma vez que não deve começar a tomar Jardiance.
- se se sentir enjoado, tiver diarreia ou febre ou não conseguir comer ou beber. Estas situações podem causar desidratação. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Jardiance até que esteja recuperado, para evitar a perda excessiva de líquidos corporais.
- se tiver uma infeção grave do rim ou das vias urinárias acompanhada de febre. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Jardiance até que esteja recuperado.

Cuidados com os pés

Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante examinar os seus pés com regularidade e cumprir quaisquer outros conselhos que o seu profissional de saúde lhe dê relativamente aos cuidados a ter com os pés.

Glicose na urina

Devido à forma como este medicamento atua, a sua urina dará um resultado positivo para a presença de açúcar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Jardiance

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

É importante que informe o seu médico:

- se estiver a tomar um medicamento utilizado para remover água do seu organismo (diurético). O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Jardiance. Os possíveis sinais de que o seu organismo está a perder demasiados líquidos encontram-se na secção 4, "Efeitos secundários possíveis".
- se estiver a tomar outros medicamentos que reduzam a quantidade de açúcar no sangue, tais como insulina ou uma "sulfonilureia". O seu médico poderá querer diminuir a dose destes

outros medicamentos para evitar que os seus níveis de açúcar no sangue fiquem demasiado baixos (hipoglicemia).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não use Jardiance se estiver grávida. Não se sabe se Jardiance pode fazer mal ao feto (bebé que ainda não nasceu). Não use Jardiance se estiver a amamentar. Não se sabe se Jardiance passa para o leite materno humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Jardiance sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Tomar este medicamento em conjunto com outros medicamentos chamados sulfonilureias ou com insulina pode fazer com que os níveis de açúcar no sangue baixem demasiado (hipoglicemia), o que pode provocar sintomas tais como tremores, suores e alterações da visão e assim afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem use quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Jardiance.

Jardiance contém lactose

Jardiance contém lactose (açúcar do leite). Se o seu médico lhe tiver dito que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Jardiance

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

Qual a quantidade a tomar

- A dose inicial de Jardiance é de um comprimido de 10 mg uma vez por dia. O seu médico irá decidir se deve aumentar a dose para os 25 mg uma vez por dia.
- O seu médico poderá limitar a dose a 10 mg uma vez por dia, se tiver algum problema nos rins.
- O seu médico irá receitar a dosagem certa para si. Não altere a sua dose, a menos que o seu médico lho tenha indicado.

Como tomar este medicamento

- Engula o comprimido inteiro com água
- Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos
- Pode tomar o comprimido a qualquer hora do dia. No entanto, tente tomá-lo sempre à mesma hora todos os dias. Isso irá ajudá-lo a lembrar-se de o tomar.

O seu médico poderá receitar Jardiance em conjunto com outro medicamento para a diabetes. Lembre-se de tomar todos os medicamentos conforme indicado pelo seu médico, para obter os melhores resultados para a sua saúde.

A dieta e o exercício podem ajudar o seu organismo a utilizar melhor o açúcar no sangue. É importante que continue a seguir o programa de dieta e exercício recomendado pelo seu médico, enquanto estiver a tomar Jardiance.

Se tomar mais Jardiance do que deveria

Se tomar mais Jardiance do que deveria, contacte imediatamente um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Jardiance

O que fazer, caso se tiver esquecido de tomar um comprimido, depende do tempo que faltar até à sua próxima dose.

- Se faltarem 12 horas ou mais até à sua próxima dose, tome Jardiance assim que se lembrar. Depois, tome a dose seguinte à hora habitual.
- Se faltarem menos de 12 horas para tomar a sua próxima dose, não tome a dose de que se esqueceu. Depois, tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar de Jardiance para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Jardiance

Não pare de tomar Jardiance sem consultar primeiro o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir se parar de tomar Jardiance.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver algum dos sintomas seguintes:

Cetoacidose diabética, raramente observada (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)

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

- aumento dos níveis de "corpos cetónicos" na urina ou no sangue"
- perda rápida de peso
- sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente
- dores de estômago
- sede excessiva
- respiração rápida e profunda
- confusão
- sonolência ou cansaço invulgares
- hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor.

Estes sintomas podem ocorrer independentemente dos níveis do açúcar no sangue. O seu médico pode decidir parar o seu tratamento com Jardiance de forma temporária ou permanente.

Contacte o seu médico assim que possível se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

Níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), observados muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Se tomar Jardiance com outro medicamento que possa causar níveis baixos de açúcar no sangue, tal como uma sulfonilureia ou insulina, o seu risco de ter níveis baixos de açúcar no sangue é maior. Os sinais de níveis baixos de açúcar no sangue podem incluir:

- tremores, suores, sensação de grande ansiedade ou confusão, batimento acelerado do coração
- fome exagerada, dor de cabeça

O seu médico irá indicar-lhe-á como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver algum dos sinais indicados acima. Se tiver sintomas de níveis baixos de açúcar no sangue, tome açúcar, coma um lanche rico em açúcares ou beba um sumo de fruta. Meça o seu açúcar no sangue, se possível, e descanse.

Infeção do trato urinário, observada frequentemente (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

Os sinais de infeção do trato urinário (vias urinárias) são:

- sensação de ardor ao urinar
- urina com aparência turva
- dor na pélvis, ou entre o meio e o fundo das costas (quando os rins estão infetados)

A urgência em urinar ou urinar mais frequentemente podem estar relacionadas com a forma como Jardiance funciona, mas podem também ser sinais de infeção urinária. Se notar um aumento da intensidade desses sintomas, deve também contactar o seu médico.

Desidratação, observada pouco frequentemente (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

Os sinais de desidratação não são específicos, mas podem incluir:

- sede fora do vulgar
- cabeça leve ou tonturas ao levantar-se
- desmaio ou perda de consciência

Outros efeitos secundários ao tomar Jardiance:

Frequentes

- infeção genital por leveduras (candidíase)
- urinar em maior quantidade ou necessidade de urinar com mais frequência
- comichão
- sede
- as análises ao sangue podem indicar alterações nos níveis de gordura no seu sangue (colesterol)

Pouco frequentes

- tensão ou dor ao esvaziar a bexiga
- as análises ao sangue podem indicar alterações relacionadas com a função renal (creatinina ou ureia)
- as análises ao sangue podem indicar aumentos na quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue (hematócrito)

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Jardiance

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais visíveis de ter sido violada.

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 Jardiance

- A substância ativa é a empagliflozina.
 - Cada comprimido contém 10 mg ou 25 mg de empagliflozina.
- Os outros componentes são:
 - núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada (ver o final da secção 2, “Jardiance contém lactose”), celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio
 - revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E171), talco, macrogol (400), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Jardiance e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Jardiance 10 mg são redondos, amarelo pálidos, biconvexos e com rebordos em bisel. Têm a impressão “S10” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face. Os comprimidos têm um diâmetro de 9,1 mm. Os comprimidos revestidos por película de Jardiance 25 mg são ovais, amarelo pálidos e biconvexos. Têm a impressão “S25” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face. O comprimido tem 11,1 mm de comprimento e uma largura de 5,6 mm.

Os comprimidos de Jardiance estão disponíveis em blisters unidose perfurados em PVC/alumínio. As apresentações são de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grécia

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.z.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 055 42571

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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

Anexo IV

Conclusões científicas

Conclusões científicas

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

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

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

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

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

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

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

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

O PRAC foi também da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe. Todos os membros da classe partilham o mesmo modo de ação e não existe nenhum mecanismo subjacente confirmado que seja específico da canagliflozina. Por conseguinte, o mecanismo de ação que permitiria compreender que doentes estão em risco ainda não é claro.

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

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

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para os medicamentos indicados no Anexo A;
- O PRAC analisou a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativamente ao risco de amputações dos membros inferiores em doentes tratados com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) para a diabetes mellitus de tipo 2;
- O PRAC considerou que os dados disponíveis relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam que o tratamento com canagliflozina pode contribuir para um risco aumentado de amputações dos membros inferiores, principalmente dos dedos dos pés;
- O PRAC foi também da opinião de que ainda não é claro um mecanismo de ação que permita compreender que doentes estão em risco;
- O PRAC foi da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe;
- O PRAC observou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados desses acontecimentos;
- Por conseguinte, o PRAC considerou que o risco poderá constituir um possível efeito de classe;
- Dado que não foi possível identificar fatores de risco específicos à exceção dos fatores de risco gerais de amputação que podem contribuir para os acontecimentos, o PRAC recomendou que os doentes sejam aconselhados sobre cuidados podológicos preventivos de rotina e a manter uma hidratação adequada como conselho geral para prevenir amputações;
- Por conseguinte, o PRAC foi da opinião de que o risco de amputações dos membros inferiores deve ser incluído na informação do medicamento para todos os medicamentos indicados no Anexo A, com uma advertência a realçar para os profissionais de saúde e para os doentes a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A advertência para a canagliflozina também inclui a informação de que, em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação, pode ser considerada a descontinuação do tratamento. Para a canagliflozina, as amputações dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) também foram incluídas na informação do medicamento como uma reação adversa medicamentosa;
- O PRAC também considerou que deve ser recolhida informação adicional sobre acontecimentos de amputação através de formulários de notificação de casos (CRF) apropriados para ensaios clínicos, questionários de seguimento para casos pós-comercialização, uso de listas comuns de termos preferidos (TP) MedDRA para acontecimentos precedentes de amputação e meta-análises apropriadas de estudos de grandes dimensões, incluindo estudos de resultados cardiovasculares. Todos os PGR devem ser atualizados em conformidade através de uma alteração apropriada a submeter não mais do que um mês após a decisão da Comissão Europeia;

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

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

Parecer do CHMP

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

Conclusão geral

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

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