

empagliflozina

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica

Comprimidos revestidos

10 mg e 25 mg

empagliflozina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

empagliflozina

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 10 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 25 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

empagliflozina10 mg

Excipientes* q.s.p1 comprimido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose, hipromelose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo.

empagliflozina25 mg

Excipientes* q.s.p1 comprimido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose, hipromelose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Controle glicêmico: Este medicamento é indicado para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em adultos e crianças a partir de 10 anos de idade para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios.

- Em adultos, pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, tiazolidinedionas, metformina mais sulfonilureia, ou insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia.
- Em crianças a partir de 10 anos de idade, pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, insulina ou ambas.

Prevenção de eventos cardiovasculares: empagliflozina é indicado para pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida para reduzir o risco de:

- Mortalidade por todas as causas por reduzir a morte cardiovascular.
- Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Insuficiência cardíaca (IC): este medicamento é indicado para pacientes adultos com insuficiência cardíaca (Associação de cardiologia de Nova Iorque - NYHA classe II-IV) independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com ou sem diabetes mellitus tipo 2 para:

- Reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca;
- Retardar a perda da função renal.

Doença renal crônica (DRC): este medicamento é indicado em adultos para o tratamento de doença renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

• Diabetes mellitus tipo 2

Um total de 17.331 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram avaliados em 15 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo e medicação ativa, dos quais 4.603 pacientes receberam empagliflozina 10 mg e 5.567 receberam empagliflozina 25 mg. Em 6 estudos os pacientes receberam tratamento por 24 semanas; nas extensões de estudos aplicáveis e de outros estudos, os pacientes foram expostos a empagliflozina por até 102 semanas.

O tratamento com empagliflozina (10 mg e 25 mg) como monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, sulfonilureias, inibidores da DPP-4 (dipeptidilpeptidase-4) e insulina levaram a melhorias clinicamente relevantes na HbA_{1c} (hemoglobina glicada), glicemia de jejum (GJ), peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente). A administração de empagliflozina 25 mg resultou numa maior proporção de pacientes que atingiram a meta de HbA_{1c} < 7% e menos pacientes necessitaram de medicamentos de resgate para a glicemia em comparação com empagliflozina 10 mg e placebo. Houve uma melhora clinicamente significativa na HbA_{1c} em todos os subgrupos de sexo, raça, região geográfica, tempo desde o diagnóstico do DM2, índice de massa corporal, resistência à insulina com base no HOMA-IR (*homeostatic model assessment-insulin resistance*) e função das células β com base no HOMA- β (*homeostatic model assessment*). A HbA_{1c} basal mais elevada foi associada com uma maior redução na HbA_{1c}. Uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c} foi observada em pacientes com taxa de filtração glomerular > 30 mL/min/1,73m². Observou-se uma eficácia reduzida de empagliflozina em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

Monoterapia com empagliflozina^{1, 2, 11}

A eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg e 25 mg) como monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e medicação ativa com duração de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com empagliflozina resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, peso corporal e PAS em comparação com placebo (Tabela 1) e uma diminuição clinicamente significativa da GJ. Observou-se uma diminuição numérica da PAD, mas não se atingiu significância estatística versus placebo (-1,0 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,5 para o placebo e +0,7 mmHg para a sitagliptina).

Em uma análise pré-especificada de pacientes (n = 201) com um valor basal de HbA_{1c} $\geq$ 8,5% a $\leq$ 10%, o tratamento levou a redução na HbA_{1c} de -1,44% para empagliflozina 10 mg, -1,43% para o grupo que utilizou empagliflozina 25 mg, +0,01% para o placebo e -1,04% para sitagliptina em comparação aos valores basais.

Na extensão deste estudo duplo-cego controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,65% para empagliflozina 10 mg, -0,76% para empagliflozina 25 mg, +0,13% para o placebo e -0,53% para a sitagliptina. A alteração de peso corporal a partir do basal foi de -2,24 kg para empagliflozina 10 mg, -2,45 kg para empagliflozina 25 mg, -0,43 kg para o placebo e +0,10 kg para a sitagliptina. Na pressão arterial sistólica (PAS) a alteração em relação a basal foi de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,2 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,7 mmHg para o placebo e -0,3 mmHg para a sitagliptina e na pressão arterial diastólica (PAD) a alteração em relação a basal foi de -1,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,6 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,6 mmHg para o placebo e de -0,1 mmHg para a sitagliptina. As alterações mantiveram-se até a semana 76.

O tratamento diário com empagliflozina melhorou significativamente os marcadores da função das células β (HOMA β).

Tabela 1. Resultado de um estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF)¹ com monoterapia de empagliflozina (análise completa dos dados)

Monoterapia com empagliflozina	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	sitagliptina 100 mg
n	228	224	224	223

HbA1c (%)				
Média Basal	7,91	7,87	7,86	7,85
Alteração a partir do basal ²	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença em relação ao placebo ² (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
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c <7%⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
n	226	223	223	223
Glicemia de jejum (mg/dL)⁴				
Média Basal	154,7	152,8	152,6	147,1
Alteração a partir do basal ²	11,8	-19,4	-24,5	-6,9
Diferença em relação ao placebo ² (IC 95%)	-	-31,2 (-36,6, -25,8)	-36,2 (-41,7, -30,8)	-18,7 (-24,2, -13,2)
n	228	224	224	223
Peso corporal (kg)				
Média Basal	78,23	78,35	77,80	79,31
Alteração a partir do basal ²	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (0,04, 1,00) ⁴
n	228	224	224	223
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%⁵	4,4	22,8	29,0	6,3
n	228	224	224	223
PAS (mmHg)³				
Média Basal	130,4	133,0	129,9	132,5
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ⁴

1 Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

2 Média ajustada para o valor basal e estratificação.

3 Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF - *last observation carried forward*).

4 IC 95%.

5 Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

* <0,0001

Empagliflozina como terapia associada à metformina^{2,3,11}

Um estudo com duração de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com metformina. O tratamento com empagliflozina resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso corporal e em reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum e na pressão arterial, em comparação com placebo (Tabela 2). Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções da HbA_{1c} (alteração a partir do basal de - 0,62% para a empagliflozina 10 mg, -0,74% para a empagliflozina 25 mg, e - 0,01% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,39 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,65 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,46 kg para o placebo), da pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -5,2 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -4,5 mmHg para a empagliflozina 25 mg e 0,8 mmHg para o placebo) e da pressão arterial diastólica (PAD)

(alterações em relação ao basal de -2,5 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,5 mmHg para o placebo) se mantiveram até a semana 76.

Tabela 2. Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

empagliflozina como terapia associada à metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	207	217	213
HbA1c (%)			
Média Basal	7,90	7,94	7,86
Alteração a partir do basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
n	184	199	191
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c < 7%²	12,5	37,7	38,7
n	207	216	213
Glicemia de jejum (mg/dL)²			
Média Basal	156,0	154,6	149,4
Alteração a partir do basal ¹	6,4	-20,0	-22,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-26,4 (-31,3, -21,6)	-28,7 (-33,6, -23,8)
n	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Média Basal	79,73	81,59	82,21
Alteração a partir do basal ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
n	207	217	213
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%²	4,8	21,2	23,0
n	207	217	213
PAS (mmHg)²			
Média Basal	128,6	129,6	130,0
Alteração a partir do basal ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

* Valor de p < 0,0001

Terapia combinada de empagliflozina e metformina em pacientes virgens de tratamento¹²

Um estudo de delineamento fatorial de 24 semanas de duração foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de empagliflozina em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com empagliflozina combinada 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) produziu melhoras estatisticamente significativas da HbA_{1c} e levou a reduções significativamente maiores da glicemia de jejum (GJ) e peso corporal em comparação com os componentes individuais. Uma maior proporção de pacientes com uma HbA_{1c} basal ≥7,0% e tratados com empagliflozina combinada com metformina conseguiu uma HbA_{1c} alvo <7% em comparação com os componentes individuais (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 10 mg em combinação com metformina aos componentes individuais

	empagliflozina 10 mg + metformina 1000 mg^a	empagliflozina 10 mg + metformina 2000 mg^a	empagliflozina 10 mg (qd)	metformina 1000 mg	metformina 2000 mg
n	161	167	169	167	162
HbA1c (%)					
Período basal (média)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Alteração desde o período basal ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b	-	-	-
n	153	161	159	166	159
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥7%que atingiram HbA1c <7%	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
n	161	166	168	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Média basal	165,9	163,7	170,0	172,6	169,0
Alteração a partir do basal ¹	-45,5	-47,8	-32,9	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-12,6** (-19,1, -6,0) ^b	-14,8** (-21,4, -8,2) ^b	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-28,2** (-35,0, -21,5) ^b	-15,6** (-22,3, -8,9) ^b	-	-	-
n	161	165	168	166	162
Peso Corporal (kg)					
Média basal	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
% Alteração a partir do basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b	-	-	-

a Dados em duas doses igualmente divididas por dia.

b População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA1c basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

1 Média ajustada para valor basal.

2 Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO).

* $p \leq 0,0062$ para HbA1c

**A análise é uma maneira exploratória: $p \leq 0,0002$ para GJ e $p < 0,0001$ para peso corporal.

Tabela 4. Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 25 mg em combinação com metformina com os componentes individuais em monoterapia

	empagliflozina 25 mg + metformina 1000 mg^a	empagliflozina 25 mg + metformina 2000 mg^a	empagliflozina 25 mg (qd)	metformina 1000 mg^a	metformina 2000 mg^a
n	165	169	163	167	162
HbA1c (%)					
Média basal	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Alteração a partir do basal ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b	-	-	-
(IC 95%) ¹					
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b	-	-	-
n	159	163	158	166	159
Pacientes (%) com HbA1c basal $\geq 7\%$ que atingiram HbA1c $< 7\%$	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
n	163	167	163	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Média basal	171,2	167,9	176,9	172,6	169,0
Alteração a partir do basal ¹	-44,0	-51,0	-28,0	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-16,0** (-22,8, -9,2) ^b	-23,0** (-29,7, -16,3) ^b	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-26,7** (-33,5, -20,0) ^b	-18,8** (-25,5, -12,2) ^b	-	-	-
n	165	167	162	166	162

Peso Corporal (kg)					
Média basal	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
% Alteração a partir do basal ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-	-	-

a Dados em duas doses igualmente divididas por dia.

b População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA_{1c} basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

¹ média ajustada para valor basal.

² Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO).

* p≤0,0056 para HbA_{1c}

**A análise em uma maneira exploratória: p≤ 0,0001 para GJ e p< 0,0001 para peso corporal.

Empagliflozina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia^{2,3,11}

Um estudo com duração de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com a combinação de metformina e uma sulfonilureia. O tratamento com empagliflozina resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso corporal, e reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum (GJ) e na pressão arterial, em comparação com o placebo (Tabela 5).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal de - 0,74% para a empagliflozina 10 mg, -0,72% para a empagliflozina 25 mg e -0,03% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,44 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,28 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,63 kg para o placebo) na pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -3,8 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -3,7 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,6 mmHg para o placebo) e na pressão arterial diastólica (PAD) (alterações a partir do basal foram de -2,6 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -2,3 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,4 mmHg para o placebo) se mantiveram até a semana 76.

Tabela 5. Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada à metformina e a uma sulfonilureia (análise completa dos dados)

empagliflozina como terapia associada à metformina e sulfonilureia	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	225	225	216
HbA_{1c} (%)			
Média Basal	8,15	8,07	8,10
Alteração a partir do basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
n	216	209	202
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥7% que atingiram HbA_{1c} <7%²	9,3	26,3	32,2
n	224	225	215
Glicemia de jejum (mg/dL) ²			
Média Basal	151,7	151,0	156,5
Alteração a partir do basal ¹	5,5	-23,3	-23,3

Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-28,8 (-34,2, -23,4)	-28,8 (-34,3, -23,3)
n	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Média Basal	76,23	77,08	77,50
Alteração a partir do basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
n	225	225	216
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%²	5,8	27,6	23,6
n	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Média Basal	128,8	128,7	129,3
Alteração a partir do basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

* valor de $p < 0,0001$

Empagliflozina como terapia associada à combinação de pioglitazona (com ou sem metformina)^{2,4,11}

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina num estudo duplo cego, controlado por placebo com duração de 24 semanas em pacientes não suficientemente controlados com uma combinação de metformina e pioglitazona ou com monoterapia de pioglitazona. A combinação da empagliflozina com a pioglitazona (dose ≥ 30 mg), com ou sem metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, GJ e peso corporal, e reduções clinicamente significativas na pressão arterial em comparação com o placebo (Tabela 6).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,61% para empagliflozina 10 mg, -0,70% para a empagliflozina 25 mg e -0,01% para o placebo. No peso corporal as alterações a partir do basal foram de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para a empagliflozina 25 mg e +0,50 kg para o placebo. Na pressão arterial sistólica (PAS), as alterações a partir do basal foram de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,3 mmHg para o placebo e na pressão arterial diastólica (PAD), as alterações a partir do basal foram de -1,3 mmHg para empagliflozina 10mg, -2,0 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,2 mmHg para o placebo. Estas alterações mantiveram-se até a semana 76.

Tabela 6. Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina (análise completa dos dados)

Terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	165	165	168
HbA_{1c} (%)			
Média Basal	8,16	8,07	8,06
Alteração a partir do basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
n	155	151	160
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal $\geq 7\%$ que atingiram HbA_{1c} $< 7\%$²	7,7	23,8	30,0

n	165	163	168
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Média Basal	151,93	152,0	151,86
Alteração a partir do basal ¹	6,47	-17,0	-21,99
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-23,5* (-31,8, -15,1)	-28,46* (-36,7, -20,24)
n	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Média Basal	78,1	77,97	78,93
Alteração a partir do basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
n	165	165	168
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%³	5,5	18,8	13,7
n	165	165	168
PAS (mmHg)²			
Média Basal	125,7	126,5	125,9
Alteração a partir do basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

* valor de $p < 0,0001$

Dados de 2 anos de tratamento com empagliflozina associada à metformina, em comparação com a glimepirida⁵

Em um estudo comparando a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg versus glimepirida (4 mg) em pacientes com controle glicêmico inadequado apenas com metformina, o tratamento diário com empagliflozina 25 mg resultou em redução superior na HbA1c, e uma redução clinicamente significativa na glicemia de jejum (GJ), em comparação com a glimepirida (Tabela 10). Empagliflozina 25 mg diariamente resultou em uma redução estatisticamente significativa no peso corporal, na pressão arterial sistólica e diastólica (alteração na PAD a partir do basal de -1,8 mmHg para empagliflozina e +0,9 mmHg para a glimepirida, $p < 0,0001$).

O tratamento com empagliflozina 25 mg diariamente resultou em menores proporções de pacientes com episódios de hipoglicemia, com significância estatística, em comparação com a glimepirida (2,5% para empagliflozina 25 mg, 24,2% para a glimepirida, $p < 0,0001$).

Tabela 10. Resultados de 104 semanas (LOCF)⁴ em um estudo controlado por medicação ativa comparando empagliflozina à glimepirida como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com glimepirida	empagliflozina 25 mg	glimepirida (até 4 mg)
n	765	780
HbA1c (%)		
Média Basal	7,92	7,92
Alteração a partir do basal ¹	-0,66	-0,55
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	-
n	690	715

Pacientes (%) com HbA1c basal $\geq$ 7% que atingiram HbA1c < 7% ²	33,6	30,9
n	764	779
Glicemia de jejum (mg/dL) ²		
Média Basal	150,0	149,82
Alteração a partir do basal ¹	-15,36	-2,98
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	
n	765	780
Peso corporal (kg)		
Média Basal	82,52	83,03
Alteração a partir do basal ¹	-3,12	1,34
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	-
n	765	780
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%²	27,5	3,8
n	765	780
PAS (mmHg)³		
Média Basal	133,4	133,5
Alteração a partir do basal ¹	-3,1	2,5
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	-

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF - *last observation carried forward*).

⁴ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

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

** Valor de p < 0,0001

Empagliflozina como terapia associada à insulina em múltiplas doses diárias e metformina¹⁴

A eficácia e segurança de empagliflozina como terapia associada a múltiplas doses diárias de insulina, com ou sem terapia concomitante com metformina (71,0% de todos os pacientes estavam na terapia de base com metformina) foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com duração de 52 semanas. Durante as 18 semanas iniciais e as últimas 12 semanas, a dose de insulina devia ser mantida estável, mas a dose foi ajustada para atingir os níveis de glicemia pré-prandial <100 mg/dL, e os níveis de glicemia pós-prandial <140 mg/dL entre as semanas 19 e 40.

Na semana 18, o tratamento com empagliflozina resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA1c em comparação com placebo (Tabela 11). Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal $\geq$ 7,0% (19,5% empagliflozina 10 mg, 31,0% empagliflozina 25 mg) atingiu a meta de HbA1c < 7% em comparação com placebo (15,1%).

Na semana 52, o tratamento com empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA1c e na dose de insulina em comparação com placebo e uma redução na GJ (alteração a partir do basal de -0,3 mg/dL com placebo, -19,7 mg/dL com empagliflozina 10 mg e -23,7 mg/dL com empagliflozina 25 mg), peso corporal e pressão arterial (PAS: alteração a partir do basal de -2,6 mmHg com placebo, -3,9 mmHg com empagliflozina 10 mg e -4,0 mmHg com empagliflozina 25 mg, PAD: alteração a partir do basal de -1,0 mmHg com placebo, -1,4 mmHg com empagliflozina 10 mg e -2,6 mmHg com empagliflozina 25 mg).

Tabela 11. Resultados em 18 e 52 semanas (LOCF)⁵ de um estudo controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada a múltiplas doses diárias de insulina com metformina²

empagliflozina como terapia associada à insulina + metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
---	---------	----------------------	----------------------

n	188	186	189
HbA1c (%) na semana 18			
Média basal	8,33	8,39	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferença em relação 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 52³			
Média basal	8,25	8,40	8,37
Alteração a partir do basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
n	113	118	118
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c < 7% na semana 52⁴	26,5	39,8	45,8
n	188	186	189
GJ (mg/dL) na semana 52⁵			
Média basal	151,6	159,1	150,3
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-19,7	-23,7
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-19,3 (-27,9, -10,8)	-23,4 (-31,8, -14,9)
n	115	118	117
Dose de insulina (UI/dia) na semana 52³			
Média basal	89,94	88,57	90,38
Alteração a partir do basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferença em relação 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 52³			
Média basal	96,34	96,47	95,37
Alteração a partir do basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferença em relação ao placebo (IC 97,5%)	-	-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
n	188	186	189
PAS (mmHg)⁶			
Média basal	132,6	134,2	132,9
Alteração a partir do basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4 (-3,7, 0,8)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Semana 18: FAS; Semana 52: PPS-completados-52.

³ Semana 19-40: regime de tratamento para o alvo com ajuste da dose de insulina para atingir níveis-alvo pré-definidos de glicemia (pré-prandial <100 mg/dL, pós-prandial <140 mg/dL).

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

⁵ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

⁶ Semana 52: FAS

* Valor de p <0,0001

** Valor de p <0,0015

Empagliflozina como terapia associada à insulina basal⁶

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg ou 25 mg) como terapia adicional à insulina basal, com ou sem terapia concomitante com metformina e/ou sulfonilureia em um estudo duplo cego, controlado por placebo, com duração de 78 semanas. Durante as primeiras 18 semanas a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para atingir uma glicemia de jejum < 110 mg/dL nas 60 semanas seguintes.

Na semana 18, a empagliflozina (10 mg ou 25 mg) proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA1c em relação ao placebo. Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal $\geq 7,0\%$ alcançou HbA1c alvo < 7% em comparação com o placebo. Após 78 semanas, a empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA1c e na necessidade de insulina adicional em comparação com o placebo (Tabela 12).

Na semana 78, a empagliflozina resultou em uma redução da glicemia de jejum de -10,51 mg/dL para empagliflozina 10 mg, -17,43 mg/dL para empagliflozina 25 mg e -5,48 mg/dL para o placebo. No peso corporal as alterações foram de -2,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 kg para empagliflozina 25 mg e +1,16 kg para o placebo, $p < 0,0001$. Na pressão arterial sistólica, as alterações foram de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg e +0,1 mmHg para o placebo. Na pressão arterial diastólica, as alterações foram de -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina 25 mg e -0,3 mmHg para o placebo.

Tabela 12. Resultados nas semanas 18 e 78 (LOCF) de um estudo controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia (análise completa dos dados)

Terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	125	132	117
HbA1c (%) na semana 18			
Média Basal	8,10	8,26	8,34
Alteração a partir do basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferença em relação 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			
Média Basal	8,09	8,27	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferença em relação 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/por dia) na semana 78			
Média Basal	47,84	45,13	48,43
Alteração a partir do basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

*Valor de $p < 0,0001$

** Valor de $p < 0,025$

Empagliflozina como terapia associada ao inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina como terapia associada aos inibidores de DPP-4 mais a metformina, com ou sem medicamento antidiabético oral adicional em 160 pacientes com alto risco cardiovascular. O tratamento com a empagliflozina durante 28 semanas reduziu a HbA1c em comparação com o placebo (alteração a partir do basal de -0,54% para a empagliflozina 10mg, -0,52% para empagliflozina 25 mg e -0,02% para o placebo).

Pacientes com insuficiência renal, dados controlados por placebo de 52 semanas⁷

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

O tratamento com empagliflozina levou a uma redução estatisticamente significativa da HbA1c e melhora clinicamente significativa na glicemia de jejum, peso corporal e pressão arterial em comparação com o placebo na semana 24 (Tabela 13). A melhora na HbA1c, glicemia de jejum (GJ), peso corporal, e pressão arterial manteve-se até 52 semanas.

Tabela 13. Resultados em 24 semanas (LOCF) em um estudo de empagliflozina controlado por placebo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com insuficiência renal (análise completa dos dados)

	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	Placebo	empagliflozina 25 mg
	Taxa de filtração glomerular ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73m²			Taxa de filtração glomerular ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m²	
n	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Média Basal	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Alteração a partir do basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferença em relação 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
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c < 7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
n	95	98	97	187	187
Glicemia de jejum (mg/dL)²					
Média Basal	144,8	146,0	148,4	153,4	134,0
Alteração a partir do basal ¹	5,7	-13,9	-18,1	10,2	-9,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-19,6 (-29,2, -9,9)	-23,8 (-33,5, -14,0)	-	-19,4* (-27,2, -11,6)
n	95	98	97	187	187
Peso corporal (kg)²					
Média Basal	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Alteração a partir do basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferença em relação 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
PAS (mmHg)²					
Média Basal	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Alteração a partir do basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)	-	-4,28 (-6,88, -1,68)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

*p < 0,0001

Glicemia pós-prandial (2 horas)

O tratamento com empagliflozina (10 mg ou 25 mg) como tratamento associado à metformina, ou à metformina mais sulfonilureias resultou em melhora clinicamente significativa da glicemia pós-prandial (2h) (teste de tolerância à refeição) em 24 semanas (estudo

em associação à metformina, placebo (N=57): +5,9 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=52): -46,0 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=58): -44,6 mg/dL; estudo em associação à metformina mais sulfonilureia, placebo (N=35): -2,3 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=44): -35,7 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=46): -36,6 mg/dL).

Pacientes com HbA1c basal elevada (>10%)

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

Peso corporal

Em uma análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, controlados por placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução do peso corporal, em comparação ao placebo na semana 24 (-2,04 kg para empagliflozina 10 mg, -2,26 kg para empagliflozina 25 mg e -0,24 kg para o placebo) que foi mantida até a semana 52 (-1,96 kg para empagliflozina 10 mg, -2,25 kg para empagliflozina 25 mg e -0,16 kg para placebo).

Circunferência abdominal

O tratamento com monoterapia de empagliflozina ou tratamento associado à metformina, pioglitazona ou metformina mais sulfonilureia resultou na redução sustentada da circunferência abdominal ao longo da duração dos estudos em um intervalo de -1,7 cm a -0,9 cm para empagliflozina e de -0,5 cm a +0,2 cm para o placebo.

Pressão arterial⁸

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg ou 25 mg) em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas de duração em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial elevada em tratamento com diferentes antidiabéticos de base e até 2 terapias anti-hipertensivas (Tabela 14).

O tratamento com empagliflozina uma vez por dia resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA1c, pressão arterial sistólica e diastólica média em 24 horas, conforme determinado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial. O tratamento com empagliflozina proporcionou reduções na PAS quando sentado (alteração a partir do basal de -0,67 mmHg para o placebo, -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg e -5,47 mmHg para empagliflozina 25 mg) e PAD quando sentado (alteração a partir do basal de -1,13 mmHg para o placebo, -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg e -3,02 mmHg para empagliflozina 25 mg).

Tabela 14. Resultados na semana 12 (LOCF)³ em um estudo de empagliflozina controlado por placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial não controlada (análise completa dos dados)

	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	271	276	276
HbA1c (%) na semana 12			
Média Basal	7,90	7,87	7,92
Alteração a partir do basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS de 24 horas na semana 12²			
Média Basal	131,72	131,34	131,18
Alteração a partir do basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD de 24 horas na semana 12²			
Média Basal	75,16	75,13	74,64
Alteração a partir do basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

1 Média ajustada para o valor basal e estratificação.

2 Última observação realizada antes do tratamento de resgate para hipertensão (LOCF - *last observation carried forward*).

3 Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

*Valor de $p < 0,0001$

** Valor de $p = 0,0008$

Numa análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, todos controlados por placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução da pressão arterial sistólica (-3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,3 mmHg para empagliflozina 25 mg), em comparação com o placebo (-0,5 mmHg) e da pressão arterial diastólica (-1,8 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg) em comparação com placebo (-0,5 mmHg) na semana 24, resultados que foram mantidos até a semana 52.

Parâmetros laboratoriais

Aumento do hematócrito: em uma análise de segurança agrupada (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, $n = 13.402$), alterações médias a partir da condição basal de hematócrito foram de 3,4% e 3,6 % para empagliflozina 10 mg e 25 mg, respectivamente, comparadas a -0,1% para o placebo. No estudo EMPA-REG OUTCOME® os valores do hematócrito retornaram em direção aos valores basais após um período de acompanhamento de 30 dias após a interrupção do tratamento.

Aumento dos lipídeos séricos: em uma análise de segurança agrupada (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, $n = 13.402$), os aumentos médios em porcentagens a partir do basal para empagliflozina 10 mg e 25 mg versus o placebo, respectivamente, foram 4,9% e 5,7% versus 3,5% para colesterol total; 3,3% e 3,6% versus 0,4% para colesterol-HDL; 9,5% e 10% versus 7,5% para colesterol-LDL; 9,2% e 9,9% versus 10,5% para triglicérides.

Resultado cardiovascular¹⁴

O estudo EMPA-REG OUTCOME® é um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que investiga o efeito de empagliflozina como adjuvante à terapia de cuidados padrão sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e um ou mais fatores de risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, doença arterial periférica, histórico de infarto do miocárdio (IM) ou histórico de AVC. O desfecho primário foi o tempo até a ocorrência do primeiro evento composto de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal (Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE-3)). Os desfechos adicionais pré-especificados que abordam resultados clinicamente relevantes testados de forma exploratória incluíram morte CV, insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV, mortalidade por todas as causas e nefropatia nova ou agravada.

Um total de 7.020 pacientes foi tratado com empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 2.345, empagliflozina 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) e acompanhado por uma mediana de 3,1 anos.

A população era 72,4% caucasiana, 21,6% asiática e 5,1% negra. A idade média foi de 63 anos e 71,5% eram homens. No período basal, aproximadamente 81% dos pacientes foi tratado com inibidores do sistema renina-angiotensina, 65% com betabloqueadores, 43% com diuréticos, 89% com anticoagulantes e 81% com medicação hipolipemiante. Aproximadamente 74% dos pacientes foram tratados com metformina no período basal, 48% com insulina e 43% com sulfonilureia.

Cerca de metade dos pacientes (52,2%) apresentou 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. A PA sistólica média foi de 136 mmHg, PA diastólica de 76 mmHg, LDL de 86 mg/dL, HDL de 44 mg/dL e a razão de albumina urinária para creatinina (UACR) foi de 175 mg/g no período basal.

Reduções no risco de morte CV e mortalidade por todas as causas

Empagliflozina foi superior na redução do desfecho do composto primário de morte cardiovascular, IM não fatal ou AVC não fatal comparado ao placebo. O efeito do tratamento refletiu em uma redução significativa na morte cardiovascular sem alteração significativa no IM não fatal ou AVC não fatal (Tabela 15 e Figura 1).

Esse medicamento também melhorou a sobrevida global (Tabela 15 e Figura 2), que foi guiada por uma redução na morte cardiovascular com empagliflozina. Enquanto empagliflozina demonstrou redução do risco cardiovascular, não houve diferença significativa entre empagliflozina e placebo no risco de acidente vascular cerebral.

A eficácia na prevenção da mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2 e doença cardiovascular não foi conclusivamente estabelecida para as populações negra, parda e indígena pois os dados nessas populações são limitados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre empagliflozina e placebo na mortalidade não cardiovascular.

Tabela 15. Efeito do tratamento para o desfecho composto primário, seus componentes e mortalidade (Conjunto Tratado*)

	Placebo	empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
n	2333	4687
Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal, n (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Razão de risco 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)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,62 (0,49; 0,77)
Valor de p	-	<0,0001
IM não fatal, n (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Razão de risco 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)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	1,24 (0,92; 1,67)
Valor de p	-	0,1638
Mortalidade por todas as causas, n (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Razão de risco 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)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,84 (0,60; 1,16)

*Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

** Uma vez que os dados do estudo foram incluídos em uma análise interina, aplicou-se um intervalo de confiança bicaudal de 95%, o que corresponde a um valor de p de menos de 0,0498 para significância.

Figura 1. Tempo para ocorrência de morte CV

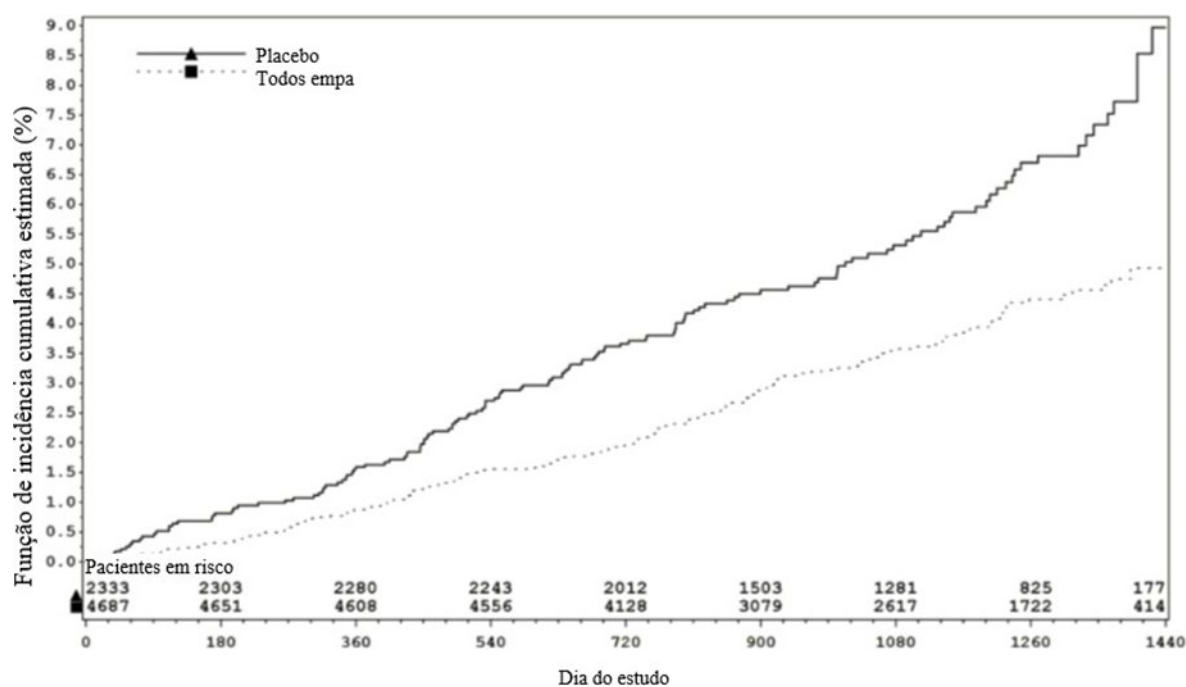
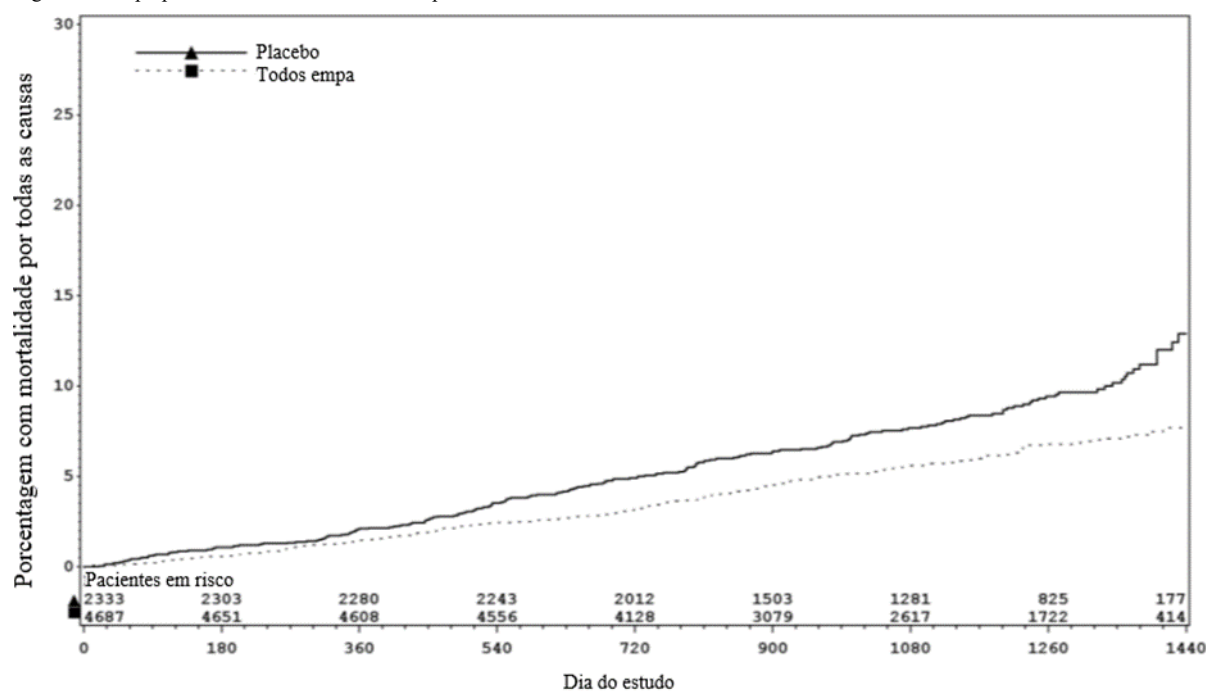


Figura 2. Tempo para ocorrência de mortalidade por todas as causas *



*Estimativa de Kaplan-Meier de tempo para mortalidade por todas as causas, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. Placebo.

Reduções no risco de insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV

Empagliflozina reduziu significativamente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao placebo (Tabela 16 e Figura 3).

Tabela 16. Efeito do tratamento hospitalar para insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (exceto AVC fatal) (Conjunto Tratado*)

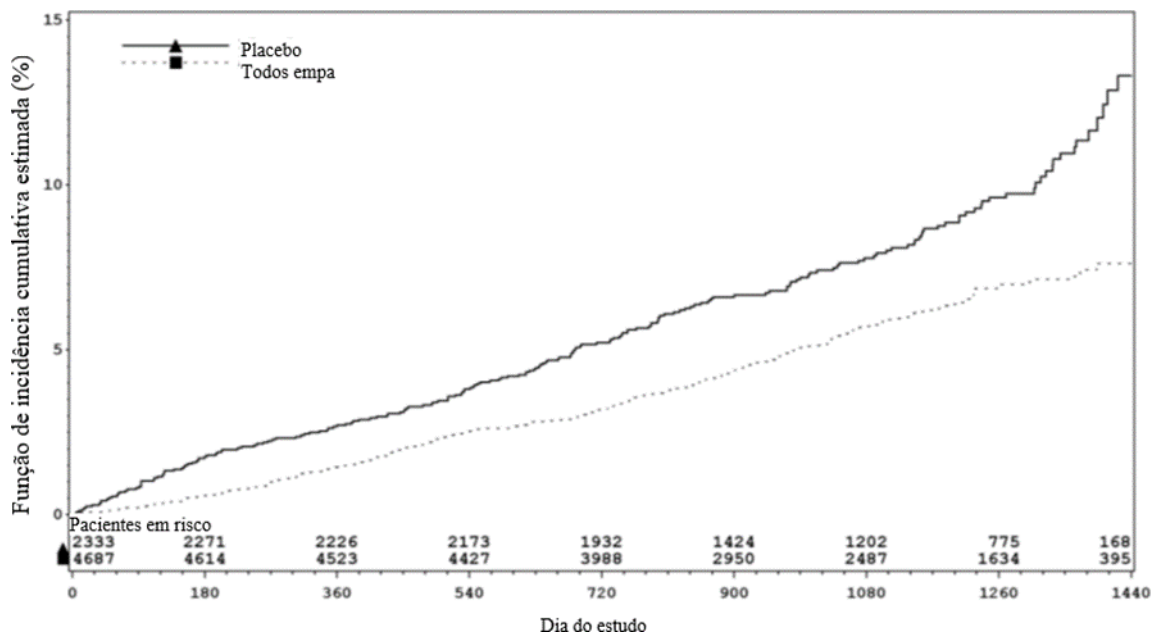
	Placebo	empagliflozina** (10 e 25 mg, agrupado)
n	2333	4687
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV (exceto AVC fatal), n (%) ***	198 (8,5)	265 (5,7)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,66 (0,55; 0,79)
Valor de p	-	< 0,0001
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização, n (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,65 (0,50; 0,85)
Valor de p	-	0,0017
Morte CV (exceto AVC fatal), n (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,61 (0,48; 0,77)
Valor de p	-	< 0,0001

*Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

** Empagliflozina 10 mg e 25 mg mostraram resultados consistentes.

*** Tempo para o primeiro evento.

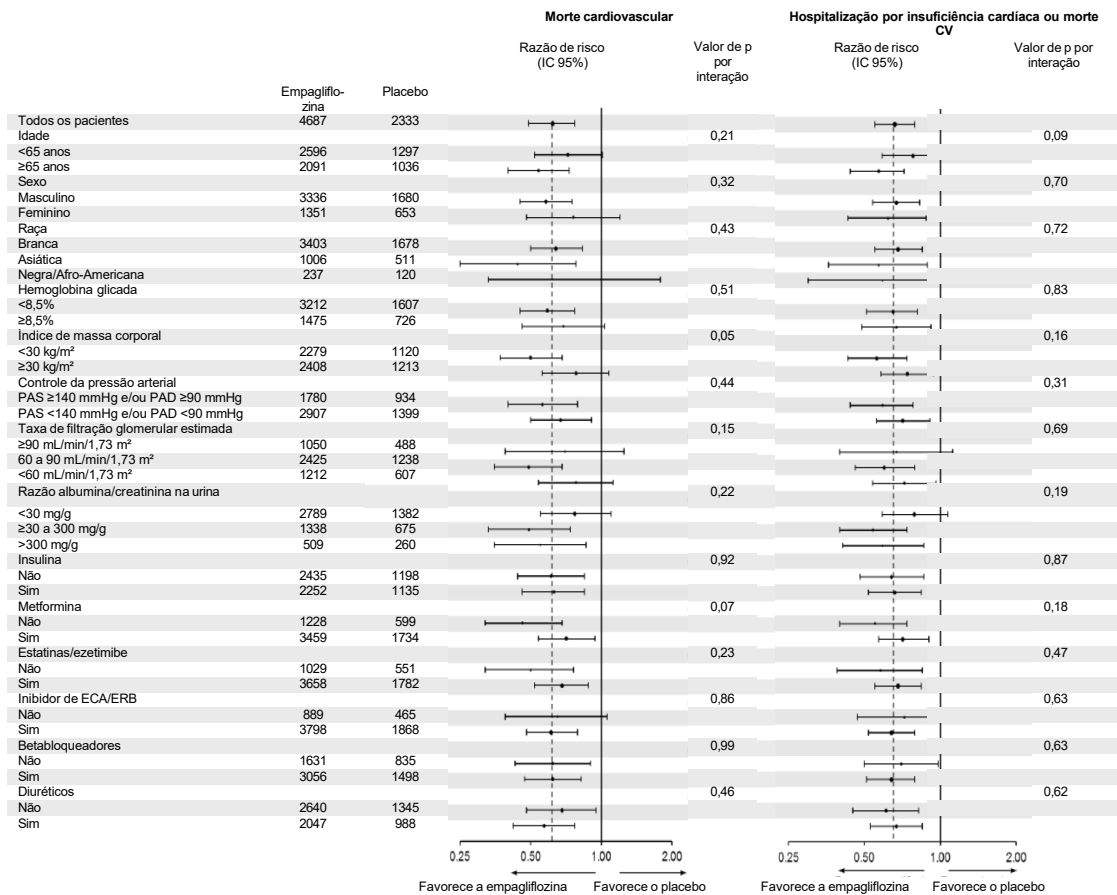
Figura 3. Tempo para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV*



*Função de incidência cumulativa estimada para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. placebo

Os benefícios cardiovasculares observados de empagliflozina foram consistentes entre os subgrupos apresentados na Figura 4.

Figura 4 Análise de subgrupos para morte CV e hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV*, **



*Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte CV exclui AVC fatal

** O valor de p é para testar a homogeneidade da diferença do grupo de tratamento entre os subgrupos (teste para o grupo por interação covariada) sem ajuste para testes múltiplos e pode não refletir o efeito de um fator em particular após ajuste para todos os outros fatores. A homogeneidade ou heterogeneidade aparente entre os grupos não deve ser interpretada de forma excessiva.

Doença renal diabética

Na população do estudo EMPA-REG OUTCOME®, o risco de evolução para nefropatia ou nefropatia agravada - (definido como o surgimento de macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica e início da terapia de substituição renal (ou seja, hemodiálise)) foi reduzido significativamente no grupo de empagliflozina em comparação ao placebo (Tabela 17 e Figura 5).

Comparado ao placebo, empagliflozina mostrou uma ocorrência significativamente maior de normo ou microalbuminúria sustentada em pacientes com macroalbuminúria basal (RR 1,82, IC 95% 1,40; 2,37).

Tabela 17. Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada (Conjunto Tratado*)

	Placebo	empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
n	2061	4124
Nefropatia nova ou agravada, n (%)	388 (18,8)	525 (12,7)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,61 (0,53; 0,70)
Valor de p	-	<0,0001
n	2323	4645
Duplicação do nível de creatinina sérica**, n (%)	60 (2,6)	70 (1,5)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,56 (0,39; 0,79)

Valor de p	-	0,0009
n	2033	4091
Novo surgimento de macroalbuminúria***, n (%)	330 (16,2)	459 (11,2)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,62 (0,54; 0,72)
Valor de p	-	<0,0001
n	2333	4687
Início da terapia de substituição renal contínua, n (%)	14 (0,6)	13 (0,3)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,45 (0,21; 0,97)
Valor de p	-	0,0409
n	2333	4687
Morte devido à doença renal, n (%)****	0	3 (0,1)

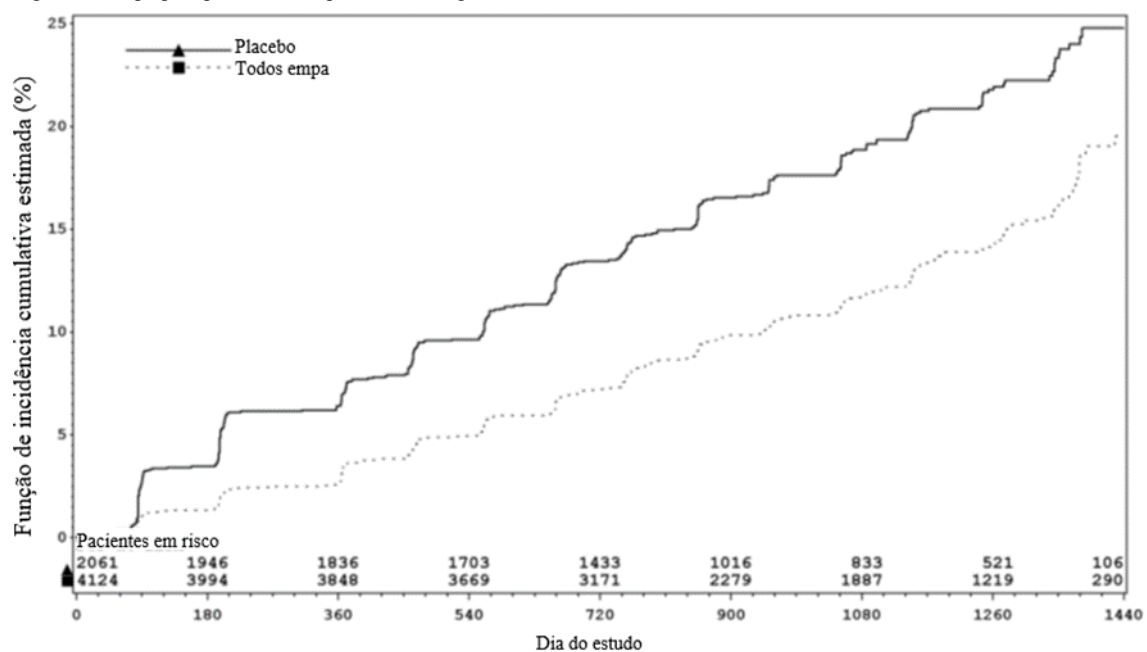
*Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

** Acompanhado por TFG ≤ 45 mL/min/1,73 m².

*** Razão de Albumina-Creatinina na Urina >300 mg/g.

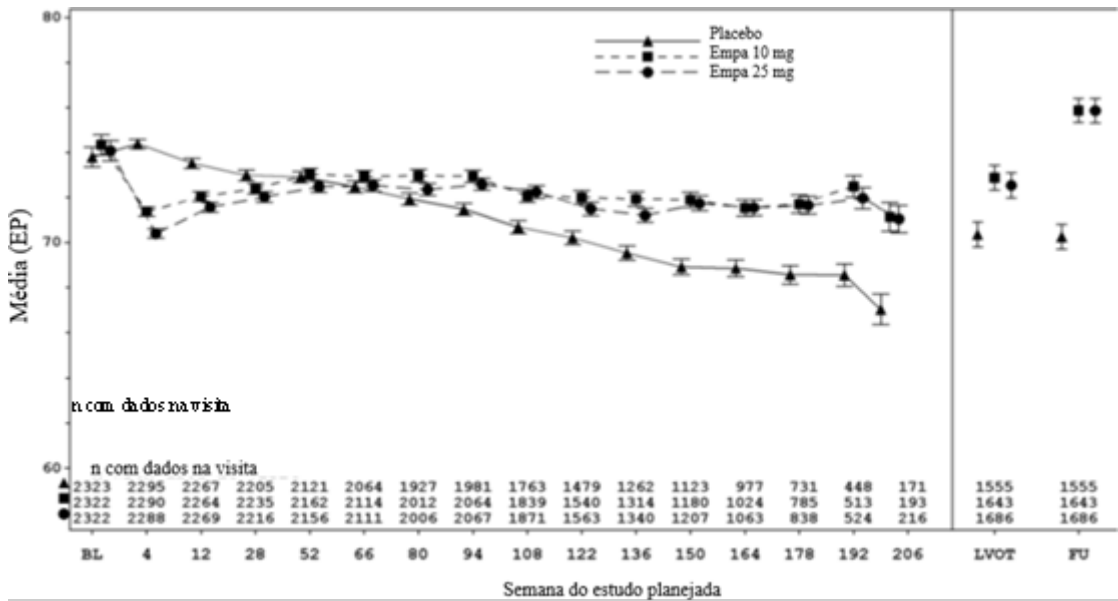
**** Devido à baixa taxa de evento, a RR não foi calculada.

Figura 5. Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada



O tratamento com empagliflozina preservou a TFG, e a TFG aumentou durante o acompanhamento de 4 semanas após o tratamento. No entanto, o grupo do placebo mostrou um declínio gradual na TFG no decorrer do estudo, sem alteração adicional durante o acompanhamento de 4 semanas (vide Figura 6).

Figura 6. TFG ao longo do tempo*



*Resultados de MMRM da TFG_e (MDRD) (mL/min/1,73 m²) ao longo do tempo, último valor não ajustado no tratamento e valor do acompanhamento – conjunto tratado – lado direito com base em pacientes com último valor disponível no tratamento (LVOT) e acompanhamento (FU).

Dados de um estudo não-intervencional

Em um estudo não-intervencional de mundo real (EMPRISE-Europe e Asia) em pacientes adultos com diabetes tipo 2, foi avaliada a eficácia e segurança da empagliflozina em comparação com os inibidores da DPP-4. Os pacientes que iniciaram com a empagliflozina ou com os inibidores da DPP-4 foram analisados após a pontuação da propensão para equilibrar as características basais e demográficas.

Os pacientes que iniciaram a empagliflozina apresentavam um menor risco de mortalidade cardiovascular (CV), mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca e progressão para doença renal em fase terminal em comparação com os pacientes que iniciaram inibidores da DPP-4 (Tabela 18). Estes resultados foram consistentes em pacientes com e sem histórico de doença cardiovascular.

Tabela 18 Resultados da empagliflozina comparada aos inibidores da DPP-4

	Inibidor da DPP-4	Empagliflozina
Mortalidade CV		
N de pacientes	48900	48900
Média de anos de acompanhamento	0,75	0,59
N com eventos	249-252*	105-108*
Razão de risco vs. inibidor da DPP-4 (95% IC)		0,59 (0,42, 0,84)
Mortalidade por todas as causas		
N de pacientes	84405	84405
Média de anos de acompanhamento	0,74	0,66
N com eventos	1177	572
Razão de risco vs. inibidor da DPP-4 (95% IC)		0,55 (0,48, 0,63)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca		
N de pacientes	83946	83946
Média de anos de acompanhamento	0,74	0,66

N com eventos	1083	765
Razão de risco vs. inibidor da DPP-4 (95% IC)		0,70 (0,60, 0,83)
Doença renal em fase terminal**		
N de pacientes	68087	68087
Média de anos de acompanhamento	0,76	0,65
N com eventos	189-195*	73-85*
Razão de risco vs. inibidor da DPP-4 (95% IC)		0,43 (0,30, 0,63)

Um acompanhamento mais longo foi geralmente observado em pacientes que iniciaram com inibidores da DPP-4 ao longo dos resultados. As diferenças no tempo de acompanhamento foram consideradas no modelo estatístico.

*Se forem observados menos de 5 acontecimentos em um país, é apresentada a gama de valores entre os países para proteger a privacidade dos pacientes

**Inclui o início de diálise crônica e transplante renal

Estas observações são consistentes com os resultados cardiovasculares estabelecidos para empagliflozina, como demonstrado anteriormente no estudo EMPA-REG OUTCOME®, quando comparado com a terapia padrão de referência.

Estudo de QTc completo

Em um estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo, com comparador ativo, de 30 indivíduos saudáveis não se observou aumento de QTc tanto com empagliflozina de 25 mg como de 200 mg¹⁰.

• Insuficiência Cardíaca

Empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida¹⁵

O estudo EMPEROR-Reduced randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido com 3.730 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (New York Heart Association (NYHA) II-IV) e fração de ejeção reduzida (FEVE $\leq 40\%$) para a avaliação da eficácia e segurança da empagliflozina 10 mg uma vez ao dia como adjunto da terapia de cuidados para a insuficiência cardíaca. O desfecho primário foi o tempo em que ocorreu os eventos de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC). A ocorrência de hospitalizações por IC (primeira e recorrência), mudanças no declínio da TFG_e (CKD-EPI) de creatinina em comparação com o a terapia padrão (de acordo com preconização das diretrizes de cardiologia locais e internacionais) foram incluídas no teste confirmatório. A terapia padrão para IC incluiu inibidores da ECA/bloqueadores de receptores da angiotensina/inibidor do receptor angiotensina- neprilisina (88,3%), betabloqueadores (94,7%), antagonistas do receptor mineralocorticoide (71,3%) e diuréticos (95,0%).

Um total de 1.863 pacientes foram randomizados com a empagliflozina 10 mg (placebo 1.867) seguido de uma média de 15,7 meses. A população do estudo consistiu em 76,1% homens e 23,9% mulheres com a idade média de 66,8 anos (intervalo: 25 a 94 anos), 26,8% tinham 75 anos ou mais. 70,5% da população do estudo eram brancos, 18,0% asiáticos e 6,9% americanos negros/africanos. Na randomização, 75,1% dos pacientes eram NYHA classe II, 24,4% classe III e 0,5% classe IV. A FEVE média foi de 27,5%. No basal, a média de TFG_e foi de 62,0 mL/min/1,73m² e a razão de albumina urinária e creatinina (UACR) média foi de 22 mg/g. Em torno da metade dos pacientes (51,7%) apresentaram TFG_e ≥ 60 mL/min/1,73m², 24,1% de 45 a < 60 mL/min/1,73m², 18,6% de 30 a < 45 mL/min/1,73m² e 5,3% de 20 a < 30 mL/min/1,73m².

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução do risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Adicionalmente, a empagliflozina reduziu significativamente o risco de ocorrência de hospitalizações por IC (primeira e recorrência), e também a taxa de declínio da TFG_e (Tabela 19).

Tabela 19 Efeito do tratamento para o desfecho primário composto, seus componentes e os dois principais desfechos secundários incluídos no teste confirmatório pré-especificado.

	Placebo	Empagliflozina
n	1867	1863
Tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, n (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Razão de risco vs placebo (IC 95,04%)**		0,75 (0,65, 0,86)
Valor de p para superioridade		< 0,0001
Morte CV, n (%)*	202 (10,8)	187 (10,0)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,92 (0,75, 1,12)
Valor de p		0,4113
Hospitalização por IC (primeira ocorrência), n (%)*	342 (18,3)	246 (13,2)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,69 (0,59, 0,81)
Valor de p		< 0,0001
Hospitalização por IC (primeira ocorrência e recorrência), n de eventos	553	388
Razão de risco vs placebo (IC 95,04%)**		0,70 (0,58, 0,85)
Valor de p		0,0003
Taxa de declínio TFG_e (CKD-EPI)_{cr} (mL/min/1,73m²/ano)	-2,28	-0,55
Diferença de tratamento vs placebo (IC 99,9%***)		1,73 (0,67, 2,80)
valor de p		< 0,0001

CV = cardiovascular, IC = insuficiência cardíaca, TFG_e = taxa de filtração glomerular estimada, CKD-EPI = equação *chronic kidney disease epidemiology collaboration*

*não controlado para erro do tipo 1

**devido a uma análise interina, um intervalo de confiança de dois lados de 95,04% foi aplicado, o que corresponde a valores de p menores que 0,0496 de significância. Eventos de morte CV e hospitalizações por IC foram julgados pelo comitê independente de eventos clínicos e analisados com base no conjunto randomizado.

***Como pré-especificado no procedimento de teste estatístico, o intervalo de confiança de dois lados de 99,9% foi aplicado, o que corresponde a valor de p menor que 0,001 de significância. O declínio de TFG_e foi analisado com base no conjunto tratado.

Figura 7 Tempo para o primeiro evento declarado como morte CV ou hospitalização por IC.

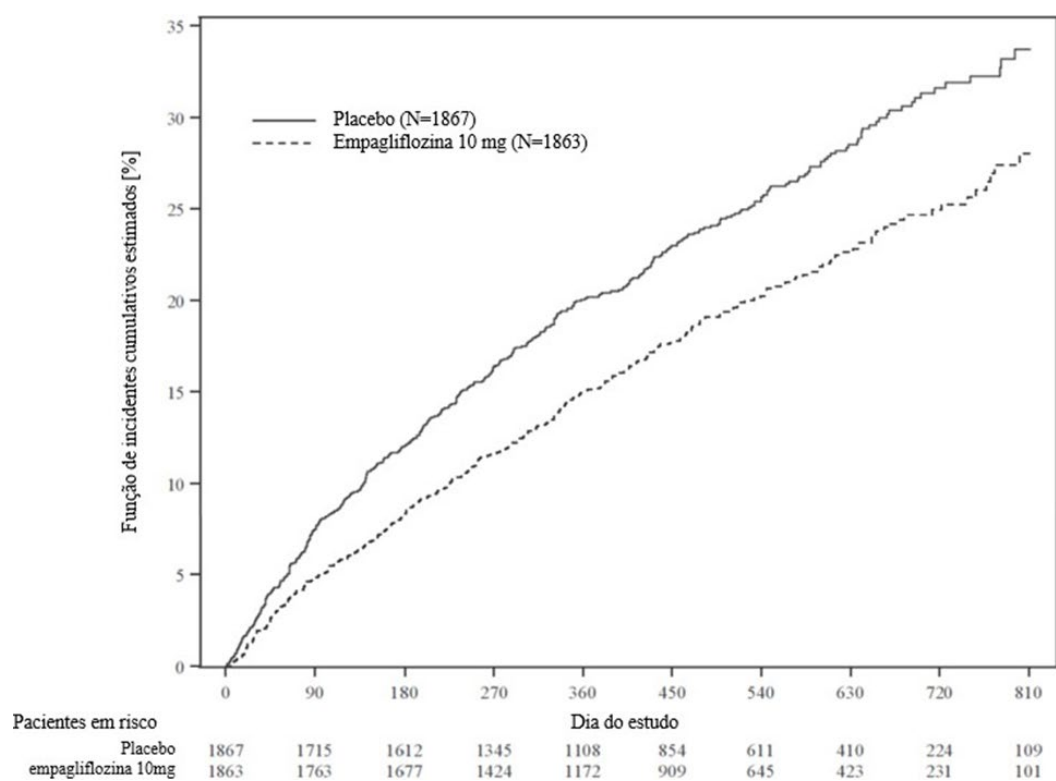
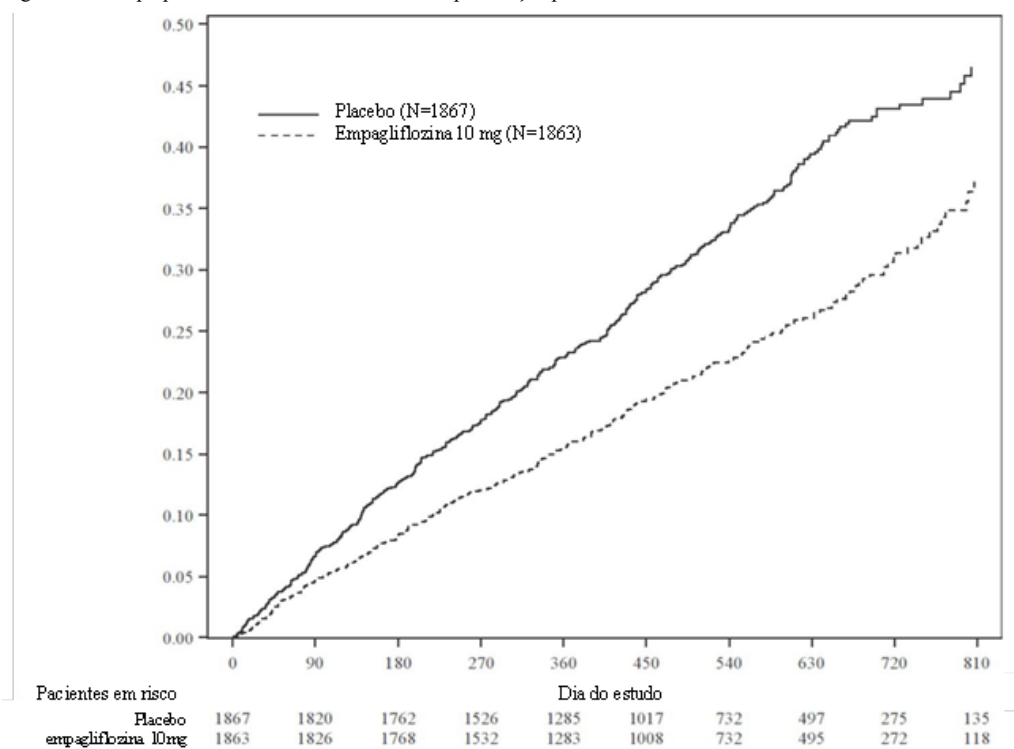
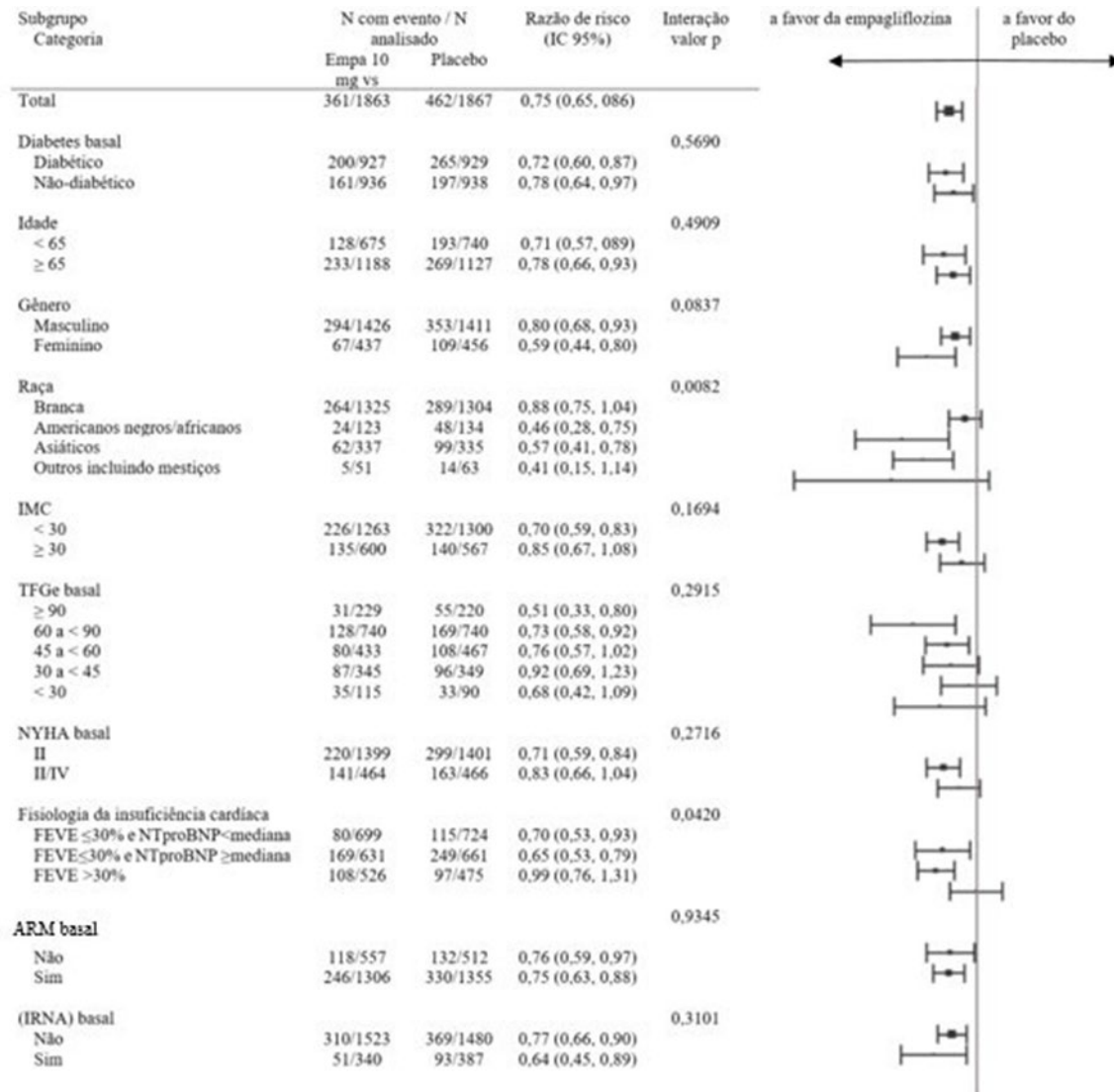


Figura 8 Tempo para o evento declarado como hospitalização por IC



Os resultados do desfecho primário composto foram em geral consistentes com a razão de risco (RR) abaixo de 1 em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes com insuficiência cardíaca com e sem diabetes mellitus tipo 2 (Figura 9).

Figura 9 Análises dos subgrupos para o tempo até o primeiro evento declarado de morte por CV ou hospitalização por IC



ARM = Antagonista do receptor mineralocorticoide

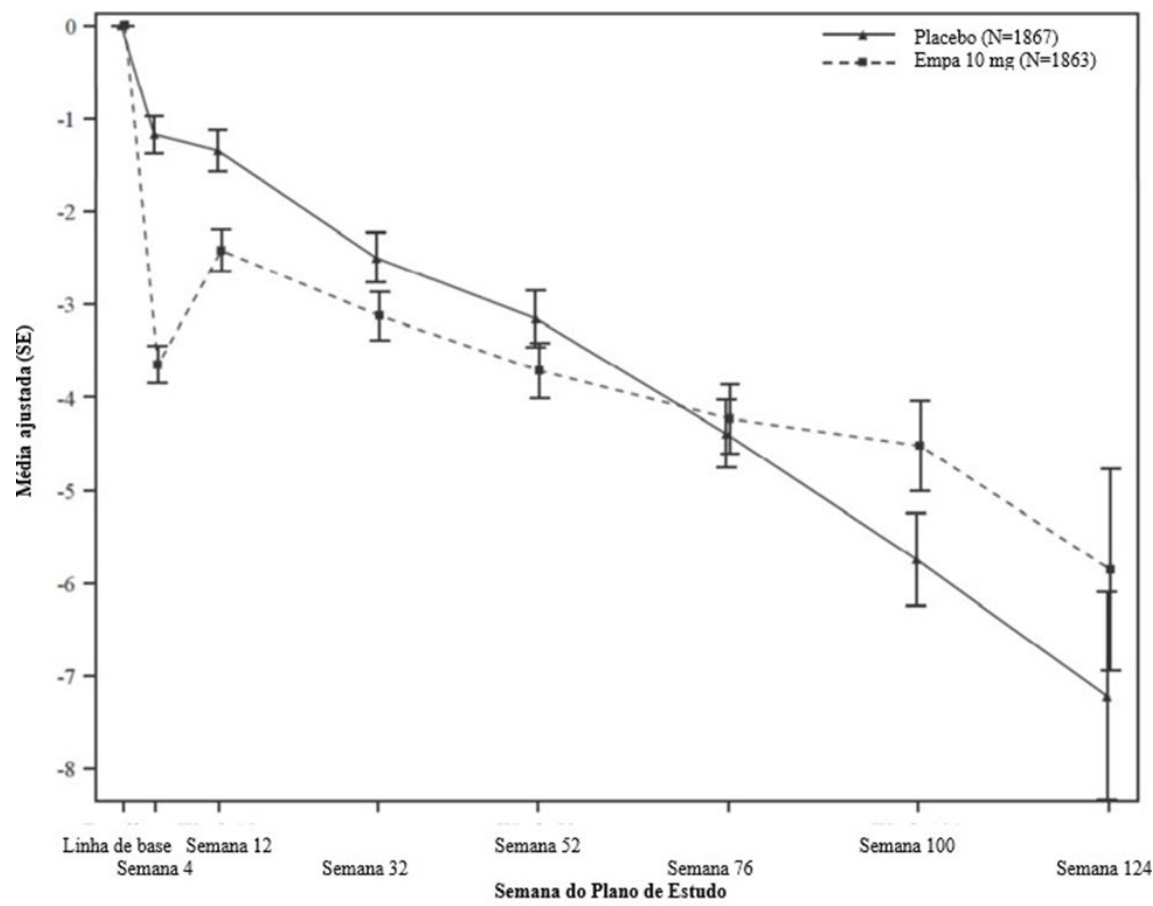
IRNA = Inibidor dos receptores de neprilisina e angiotensina

FEVE > 30%: inclui ambos, NTproBNP acima e abaixo da mediana. Para ser elegível para a inclusão no estudo, os pacientes com FEVE > 30% deveriam apresentar um valor maior de NTproBNP do que os pacientes com FEVE ≤ 30%, a menos que estes pacientes também tivessem histórico de hospitalização por IC nos últimos 12 meses.

Resultados renais

Durante o tratamento, o declínio da TFGe durante o período foi mais lento no grupo da empagliflozina comparado com o grupo placebo (Figura 10). O tratamento com empagliflozina 10 mg reduziu significativamente o declínio da TFGe e o efeito foi consistente em todos os grupos pré-especificados (Tabela 19). Pacientes tratados com empagliflozina apresentaram uma queda inicial da TFGe, a qual retornou ao valor basal após descontinuação do tratamento, embasando que as mudanças hemodinâmicas exercem um papel nos efeitos agudos da empagliflozina sobre a TFGe.

Figura 10 Alteração na TFGe com o tempo*



*Resultados de TFGe (CKD-EPI) (mL/min/1,73m²) MMRM com o tempo, conjunto randomizado. O número de pacientes que proveram dados em vários tempos de coleta (placebo, empagliflozina): na semana 4 (1788, 1802); na semana 12 (1729, 1756); na semana 32 (1563, 1614); na semana 52 (1211, 1228); na semana 76 (801, 805); na semana 100 (359, 386); e na semana 124 (86, 91).

Empagliflozina reduziu o risco do desfecho composto renal definido como o tempo para o primeiro evento de diálise crônica ou transplante renal ou redução sustentada na TFGe comparado com o placebo (Tabela 20 e Figura 11).

Tabela 20 Tempo para o primeiro evento do desfecho composto renal e seus componentes

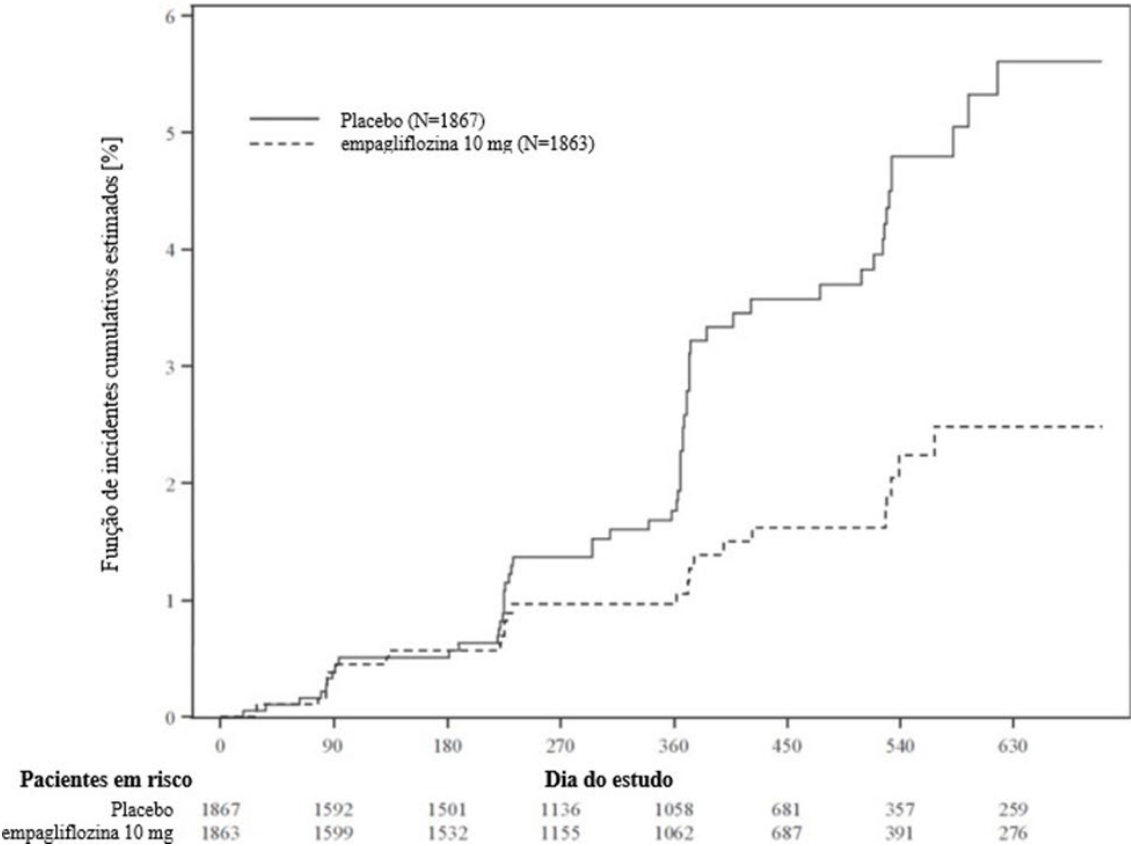
	Placebo	empagliflozina (10 mg)
n	1867	1863
Número de pacientes com desfecho composto renal, (n (%))	58 (3,1)	30 (1,6)
RR (IC 95%)		0,50 (0,32, 0,77)
valor de p (nominal)		0,0019
Redução sustentada da TFGe ≥ 40% como primeiro evento, n (%)	50 (2,7)	27 (1,4)
TFGe sustentada < 15 (basal ≥ 30) ou < 10 (basal < 30) [mL/min/1,73m ²] como primeiro evento, n (%)	0	0
Diálise crônica como primeiro evento, n (%)	8 (0,4)	3 (0,2)

Transplante renal como primeiro evento, n (%)	0	0
---	---	---

Desfecho composto renal é definido como diálise crônica ou transplante renal ou redução sustentada de $\geq 40\%$ TFG_e (CDK-EPI)_{cr} ou TFG_e (CKD-EPI)_{cr} sustentada < 15 mL/min/1,73m² (< 10 mL/min/1,73m² para pacientes com TFG_e (CKD-EPI)_{cr} < 30 mL/min/1,73m² basal). Diálise é considerada como crônica se sua frequência for duas ou mais vezes por semana por pelo menos 90 dias.

Uma redução da TFG_e (CKD-EPI)_{cr} é considerada sustentada, se for determinada por duas ou mais medições laboratoriais centrais pós-basal consecutivas, separadas por ao menos 30 dias (do primeiro ao último valor consecutivo de TFG_e). Se não houver medições adicionais ≥ 30 dias após a observação da redução da TFG_e e o paciente falecer dentro de 60 dias após essa medição, a redução da TFG_e também é considerada sustentada.

Figura 11 Tempo para o primeiro evento do desfecho renal composto



O efeito da empagliflozina nos sintomas da insuficiência cardíaca na semana 52 foi avaliada por meio dos desfechos relatados pelos pacientes, e utilizando a alteração a partir do basal no Escore Sumário Clínico (CSS) do questionário de Cardiomiopatia da Cidade de Kansas (KCCQ), que mede as frequências médias de sintomas e incômodos pelo inchaço, fadiga, falta de ar e limitações físicas.

Houve uma melhora maior no Escore Sumário Clínico no grupo da empagliflozina comparado com o grupo placebo na semana 52 (média ajustada corrigida por placebo a partir do valor basal 1,75, IC 95%, 0,51 a 2,99, valor de p nominal = 0,0058), baseado em todos os quesitos avaliados (frequência de sintomas, incômodo e limitações físicas).

Empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada ¹⁶

O estudo EMPEROR-Preserved, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido com 5.988 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA II-IV) e fração de ejeção preservada (FEVE $> 40\%$) para a avaliação da eficácia e segurança

da empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada à terapia padrão. O desfecho primário foi o tempo em que ocorreu o primeiro evento de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por IC. A ocorrência de hospitalização por IC (primeira e recorrência) e mudanças no declínio da TFGe (CKD-EPI) de creatinina em comparação com ao basal foram incluídas no teste confirmatório. A terapia padrão incluiu inibidores da ECA/bloqueadores de receptores da angiotensina/inibidores do receptor angiotensina-neprilisina (80,7%), betabloqueadores (86,3%), antagonistas do receptor mineralocorticoide (37,5%) e diuréticos (86,2%).

Um total de 2.997 pacientes foram randomizados com a empagliflozina 10 mg (placebo: 2.991) e acompanhados por uma mediana de 26,2 meses. A população do estudo consistiu em 55,3% homens e 44,7% mulheres com a idade média de 71,9 anos (intervalo: 22 a 100 anos), 43,0% tinham 75 anos ou mais. 75,9% da população do estudo eram brancos, 13,8% asiáticos e 4,3% americanos negros/africanos. Na randomização, 81,5% dos pacientes eram NYHA classe II, 18,1% eram classe III e 0,3% eram classe IV. A população do estudo EMPEROR-Preserved incluiu pacientes com FEVE < 50% (33,1%), com FEVE 50 a < 60% (34,4%) e com FEVE ≥ 60% (32,5%). No basal, a média de TFGe foi de 60,6 ml/min/1,73 m² e a mediana da razão albumina/creatinina urinária (UACR) foi 21mg/g. Aproximadamente metade dos pacientes (50,1%) tinham um TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m², 26% de 45 a < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% de 30 a <45 ml/min/1,73m² e 4,9% de 20 a < 30 ml/min/1,73 m².

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução de risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Adicionalmente, a empagliflozina reduziu significativamente o risco de ocorrência de hospitalizações por IC (primeira e recorrência) e reduziu significativamente a taxa de declínio da TFGe (Tabela 21).

Tabela 21 Efeito do tratamento para o desfecho primário composto, seus componentes e os dois principais desfechos secundários incluídos no teste confirmatório pré-especificado.

	Placebo	Empagliflozina
n	2991	2997
Tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, n (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Razão de risco vs placebo (IC 95,03%)**		0,79 (0,69, 0,90)
Valor de p para superioridade		0,0003
Morte CV, n (%)*	244 (8,2)	219 (7,3)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,91 (0,76, 1,09)
Valor de p		0,2951
Hospitalização por IC (primeira ocorrência), n (%)*	352 (11,8)	259 (8,6)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,71 (0,60, 0,83)
Valor de p		< 0,0001
Hospitalização por IC (primeira ocorrência e recorrência), n de eventos	541	407
Razão de risco vs placebo (IC 95,03%)**		0,73 (0,61, 0,88)
Valor de p		0,0009
Taxa de declínio TFGe (CKD-EPI)cr (mL/min/1,73m²/ano)	-2,62	-1,25
Diferença de tratamento vs placebo (IC 99,9%***)		1,36 (0,86, 1,87)
valor de p		< 0,0001

CV = cardiovascular, IC = insuficiência cardíaca, TFGe = taxa de filtração glomerular estimada, CKD-EPI = equação *chronic kidney disease epidemiology collaboration*

*não controlado para erro do tipo I

**devido a uma análise interina, um intervalo de confiança de dois lados de 95,03% foi aplicado, o que corresponde a valores de p menores que 0,0497 de significância. Eventos de morte CV e hospitalizações por IC foram julgados pelo comitê independente de eventos clínicos e analisados com base no conjunto randomizado.

***Como pré-especificado no procedimento de teste estatístico, o intervalo de confiança de dois lados de 99,9% foi aplicado, o que corresponde a valor de p menor que 0,001 de significância. O declínio de TFGe foi analisado com base no conjunto tratado.

Figura 12 Tempo para o primeiro evento declarado como morte CV ou hospitalização por IC

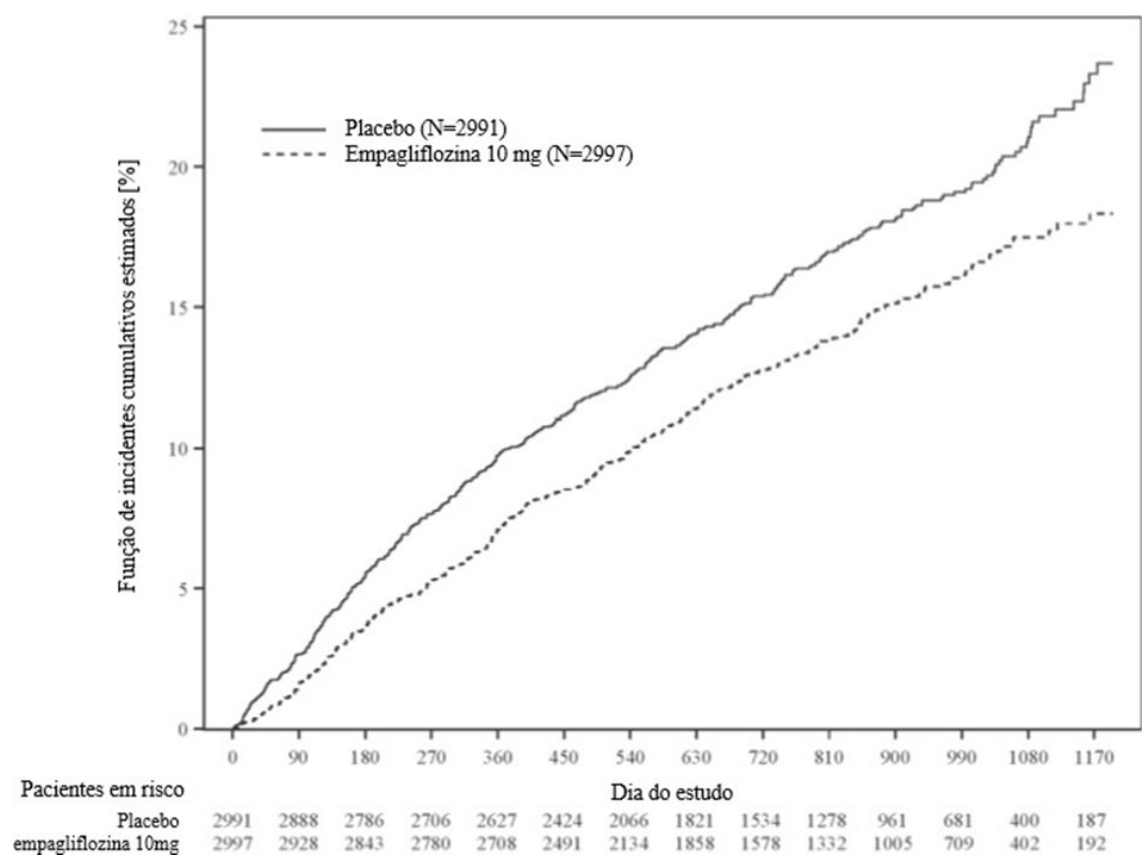
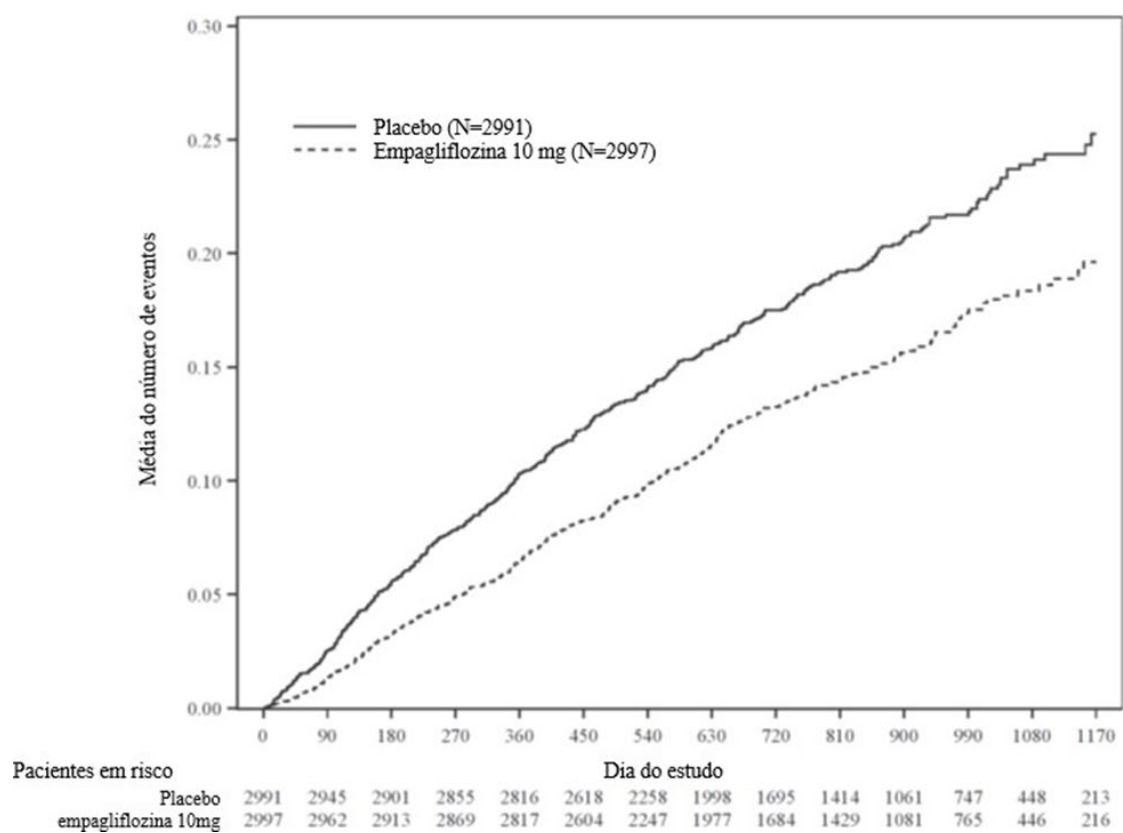
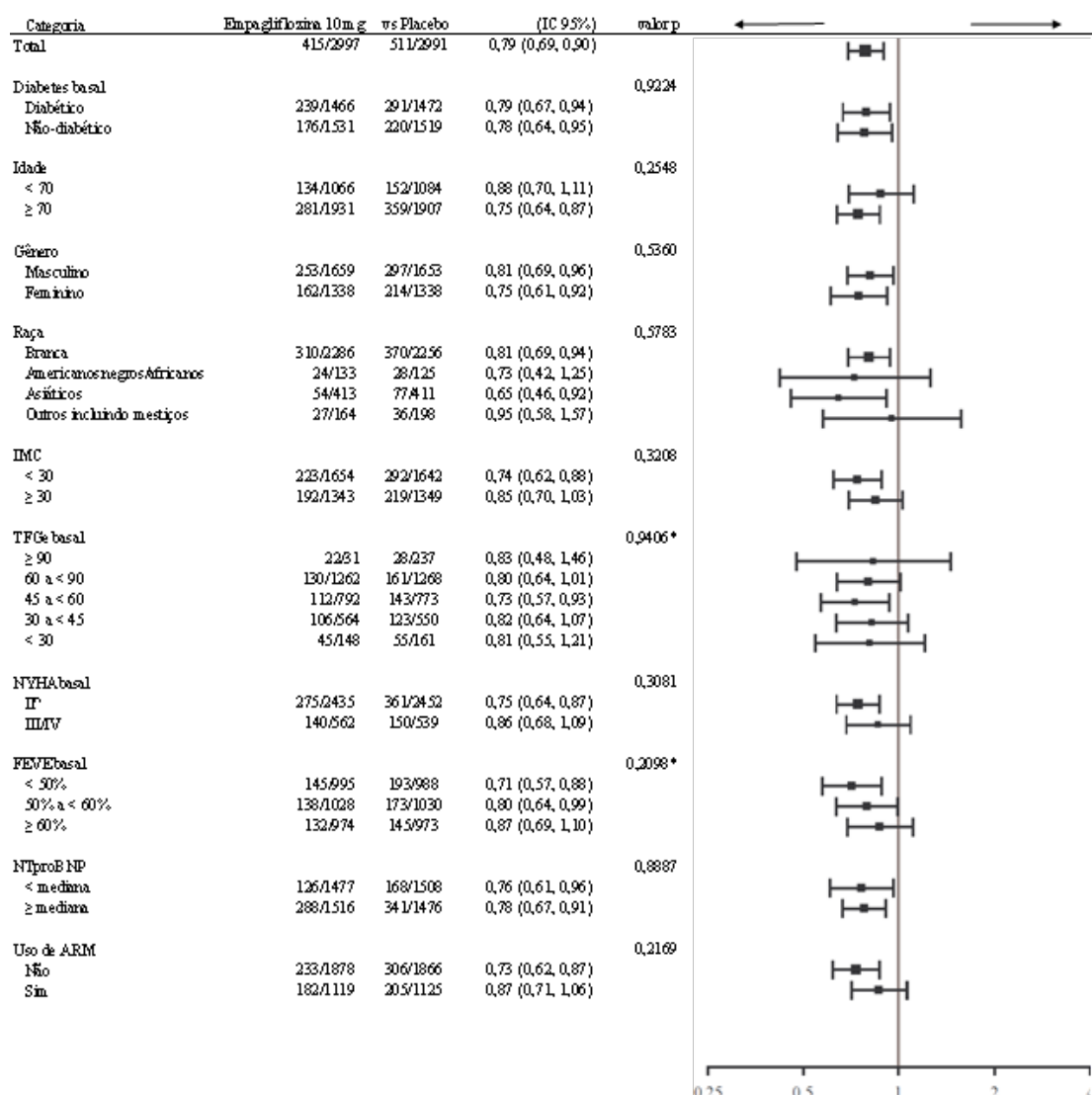


Figura 13 Tempo para o evento declarado como hospitalização por IC



Os resultados do desfecho primário composto foram consistentes em cada um dos subgrupos pré-especificados categorizados por, por exemplo, FEVE, status de diabetes ou função renal com TFGe até de 20 ml/min/1,73 m² (ver Figura 14).

Figura 14 Análise dos subgrupos para o tempo até o primeiro evento declarado de morte CV ou hospitalização por IC



ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide

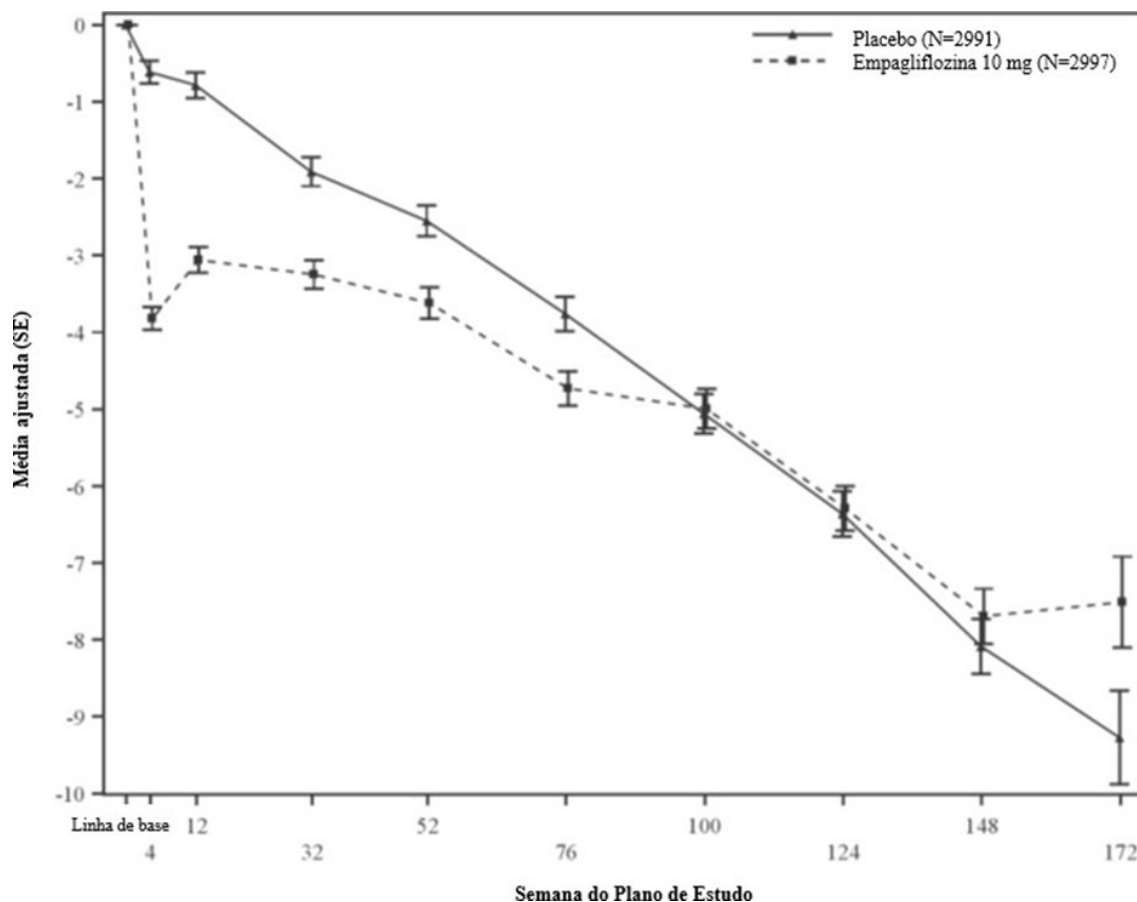
*4 pacientes com NYHA classe I são contados no subgrupo NYHA classe II

*teste de tendência

Desfecho renal

Durante o tratamento, o declínio da TFGe ao longo do tempo foi mais lenta no grupo empagliflozina em comparação ao grupo placebo (ver Figura 15). O tratamento com empagliflozina 10 mg reduziu significativamente a taxa de declínio da TFGe e o efeito foi consistente ao longo de todos os subgrupos pré-especificados (ver Tabela 21). Os pacientes tratados com empagliflozina apresentaram uma queda inicial na TFGe que retornou para o basal após descontinuação do tratamento, suportando que as mudanças hemodinâmicas exercem um papel nos efeitos agudos da empagliflozina sobre a TFGe.

Figura 15 Alteração na TFGe com o tempo*



*Resultados de TFGe (CKD-EPI) (mL/min/1,73m²) MMRM com o tempo, conjunto randomizado. O número de pacientes que forneceram dados em vários tempos de coleta (placebo, empagliflozina): na semana 4 (2910, 2931); na semana 12 (2820, 2854); na semana 32 (2590, 2629); na semana 52 (2457, 2474); na semana 76 (2123, 2114); na semana 100 (1548, 1550); na semana 124 (1091, 1122); na semana 148 (695, 686); na semana 172 (231, 243) e na semana 196 (16, 23).

Em uma análise do desfecho renal composto (definido como o tempo para o primeiro evento de diálise crônica ou transplante renal ou redução sustentada na TFGe) a razão de risco foi de 0,95 (IC 95% 0,73 a 1,24, valor de p nominal 0,7243).

O efeito da empagliflozina nos sintomas da insuficiência cardíaca na semana 52 foi avaliada por meio dos desfechos relatados pelos pacientes, utilizando a alteração a partir do basal no Escore Sumário Clínico (CSS) do questionário de Cardiomiopatia da Cidade de Kansas (KCCQ), que mede as frequências médias de sintomas e incômodos pelo inchaço, fadiga, falta de ar e limitações físicas.

Houve uma melhora maior no Escore Sumário Clínico a partir do basal no grupo da empagliflozina comparado com o grupo placebo na semana 52 (média ajustada corrigida por placebo a partir do valor basal 1,32, IC 95% 0,45 a 2,19, valor de p nominal = 0,0028), baseado nos quesitos frequência de sintomas e incômodo.

Empagliflozina em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda que tenham sido estabilizados

Um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo (EMPULSE), foi realizado em 530 pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda independente da FEVE (33,0% com 'de novo' e 67,0% com insuficiência cardíaca crônica descompensada) que se encontravam estabilizados. O estudo avaliou o benefício clínico e a segurança da empagliflozina 10 mg, uma vez ao dia, como adjuvante da terapia de referência. O tratamento foi iniciado no hospital e continuou por 90 dias. O desfecho primário foi o benefício clínico, composto por morte, número de eventos de insuficiência cardíaca (incluindo hospitalizações por insuficiência cardíaca, visitas urgentes a doentes com insuficiência cardíaca e visitas não planejadas a doentes sem internamento), tempo até o

primeiro evento de insuficiência cardíaca e alteração a partir do basal no Escore Sumário Clínico (CSS) do questionário de Cardiomiopatia da Cidade de Kansas (KCCQ-TSS) após 90 dias de tratamento avaliado pela taxa de ganho. A terapia basal incluiu inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueadores dos receptores da angiotensina/ inibidor do receptor de angiotensina- neprilisina (70,0%), beta bloqueadores (79,4%) e diuréticos (90,6%).

Um total de 265 pacientes foram randomizados para empagliflozina 10 mg ou placebo e seguidos durante uma mediana de 98 dias. A população do estudo era constituída por 66,2% de homens e 33,8% de mulheres com uma idade média de 68,5 anos (intervalo: 22 a 98 anos); 37,2% tinham 75 anos ou mais. 77,9% da população do estudo era branca, 10,8% asiática e 10,2% negra/afro-americana. Na randomização, 2,6% dos pacientes estavam na classe I da NYHA, 35,1% na classe II, 52,6% na classe III, 9,2% na classe IV e 45,3% dos doentes tinham DM2. A população do estudo EMPULSE incluiu 66,8% de pacientes com FEVE $\leq$ 40% e 31,9% com FEVE $>$ 40%. No basal, 36,6% dos pacientes apresentavam uma TFGe $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², 22,8% de 45 a $<$ 60 ml/min/1,73 m², 25,3% de 30 a $<$ 45 ml/min/1,73 m² e 8,3% de 20 a $<$ 30 ml/min/1,73 m².

Na análise primária, cada paciente do grupo da empagliflozina foi comparado com cada paciente do grupo placebo dentro de cada camada ('de novo' ou insuficiência cardíaca crônica descompensada). Foram realizadas comparações pareadas de forma hierárquica, utilizando o tempo até à morte, seguido do número de eventos de insuficiência cardíaca, tempo até ao primeiro evento de insuficiência cardíaca e uma diferença $\geq$ 5 pontos na alteração do basal na KCCQ-TSS, determinando a carga e a frequência dos sintomas de insuficiência cardíaca. A taxa de ganho estratificada foi então calculada combinando o número de ganhos no grupo empagliflozina dividido pelo número de perda em todos os estratos avaliados.

Os pacientes em tratamento com empagliflozina tiveram uma probabilidade de 36% de apresentar um benefício clínico comparativamente ao placebo (taxas de ganho 1,36, 95% IC 1,09, 1,68; p = 0,0054 (veja a Tabela 22).

Tabela 22 Taxa de ganho do benefício clínico

	Placebo	Empagliflozina 10 mg
Número de comparações ¹ [100%]	39162	
Ganhos baseados no tempo até a morte [%]	4,01	7,15
Ganhos baseados na frequência de EIC ² [%]	7,65	10,59
Ganhos baseados no tempo para EIC [%]	0,57	0,24
Ganhos com base na diferença $\geq$ 5 pontos na alteração a partir do basal no KCCQ-TSS ³ no dia 90 [%]	27,48	35,91
Empates [%]	6,41	
Taxa de ganho versus placebo [Ganho da empagliflozina/ Ganho do placebo] (95% IC) ⁴		1,36 (1,09, 1,68)
Valor de p para superioridade		0,0054

HFE = Eventos de insuficiência cardíaca, KCCQ-TSS = Pontuação do Resumo Total do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City

1 Foram analisados pares de pacientes dentro de cada estrato para uma razão de ganho estratificada, aplicando pesos que são análogos à abordagem Mantel-Haenszel.

2 Frequência com base em eventos até o primeiro dos dois tempos de censura

3 Com base na imputação múltipla com 100 interações

4 Variância calculada utilizando a abordagem assintótica normal de estatística U

Os resultados do desfecho primário foram consistentes entre os subgrupos pré-especificados, incluindo insuficiência cardíaca 'de novo' e insuficiência cardíaca crônica descompensada, e foram independentes da FEVE.

Os dados de segurança deste estudo estiveram em linha com o perfil de segurança conhecido da empagliflozina.

• **Doença renal crônica**¹⁷

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de empagliflozina 10 mg uma vez ao dia (EMPA- KIDNEY) foi conduzido com 6609 pacientes com doença renal crônica (TFGe ≥ 20 - < 45 ml/min/1,73 m²; ou TFGe ≥ 45 - 90 ml/min/1,73 m² com relação albumina-creatinina na urina (RACU) ≥ 200 mg/g), para avaliar desfechos cardiorrenais como adjunto ao tratamento padrão. Foi permitido continuar o tratamento em pacientes recebendo diálise. O desfecho primário foi o tempo até a primeira ocorrência de progressão da doença renal (declínio sustentado da TFGe $\geq 40\%$ desde a randomização, TFGe sustentada < 10 ml/min/1,73 m², doença renal em estágio terminal, ou morte renal) ou morte cardiovascular. Hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente), primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, e mortalidade por todas as causas foram incluídos nos testes confirmatórios. A terapia de base incluiu uso apropriado de inibidor do sistema renina-angiotensina (85,2% inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina).

Um total de 3304 pacientes foram randomizados para empagliflozina 10 mg (placebo: 3305) e acompanhados por uma mediana de 24,3 meses. A população do estudo consistiu de 66,8% homens e 33,2% mulheres, com idade média de 63,3 anos (intervalo: 18-94 anos), 23,0% tinham 75 anos ou mais. 58,4% da população do estudo era branca, 36,2% asiática e 4,0% negros ou afro-americanos. A TFGe basal média foi 37,3 ml/min/1,73 m²; 21,2% dos pacientes tinham TFGe ≥ 45 ml/min/1,73 m²; 44,3% de 30 a < 45 ml/min/1,73 m² e 34,5% < 30 ml/min/1,73 m², incluindo 254 pacientes com TFGe < 20 ml/min/1,73 m². A mediana da RACU foi 329 mg/g; 20,1% dos pacientes tinham RACU < 30 mg/g; 28,2% tinham RACU de 30 a ≤ 300 mg/g e 51,7% tinha RACU > 300 mg/g; 41,1% dos pacientes tinha RACU < 200 mg/g. Causas primárias da doença renal crônica foram nefropatia diabética ou doença renal do diabetes (31%), doença glomerular (25%), hipertensão renovascular (22%) e outras ou desconhecidas (22%).

A empagliflozina foi superior na redução do risco do desfecho primário composto de progressão da doença renal ou morte cardiovascular, comparada ao placebo. Em uma análise pré-especificada, o tratamento com empagliflozina reduziu o risco de doença renal em fase terminal ou morte cardiovascular em 27% comparado ao placebo (razão de risco de 0,73, IC 95% 0,59 a 0,89, valor nominal de $p = 0,0023$). Adicionalmente, a empagliflozina reduziu significativamente o risco de hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente) (veja a Tabela 23)

Tabela 23 Efeito do tratamento para o desfecho primário composto e desfechos secundários chave incluídos nos testes confirmatórios pré-especificados e seus componentes

	Placebo	empagliflozina 10 mg
N	3305	3304
Tempo até a primeira ocorrência de progressão da doença renal (declínio sustentado da TFGe $\geq 40\%$ em relação à TFGe da randomização, TFGe < 10 ml/min/1,73 m² sustentada doença renal em fase terminal (DRFT)*, ou morte renal) ou morte cardiovascular, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Razão de risco vs. placebo (IC 99,83%)		0,72 (0,59, 0,89)
valor de p para superioridade		$< 0,0001$
Declínio sustentado da TFGe $\geq 40\%$ em relação à TFGe da randomização, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,70 (0,61, 0,81)
valor de p		$< 0,0001$
DRT* ou TFGe < 10 ml/min/1,73 m² sustentada N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,69 (0,56, 0,84)
valor de p		0,0003
Morte renal, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		
valor de p		
Morte cardiovascular, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)

Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,19)
valor de p		0,3366
Ocorrência de hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente), N de eventos	1895	1611
Razão de risco vs. placebo (IC 99,03%)		0,86 (0,75, 0,98)
valor de p		0,0025
Tempo até a primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, N (%)	152 (4,6)	131 (4,0)
Razão de risco vs. placebo (IC 98,55%)		0,84 (0,63, 1,13)
valor de p		0,1530
Hospitalização por insuficiência cardíaca (primeira ocorrência), N (%)	107 (3,2)	88 (2,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,80 (0,60, 1,06)
valor de p		0,1263
Tempo até mortalidade por todas as causas, N (%)	167 (5,1)	148 (4,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 97,1%)		0,87 (0,68, 1,11)
valor de p		0,2137

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada

*Doença renal terminal (DRT) é definida como o início da diálise de manutenção ou recebimento de transplante renal.

** Não houve eventos de morte renal suficientes para computar uma razão de risco confiável.

Figura 16 Tempo até o primeiro evento de progressão da doença renal ou morte cardiovascular, função de incidência cumulativa estimada

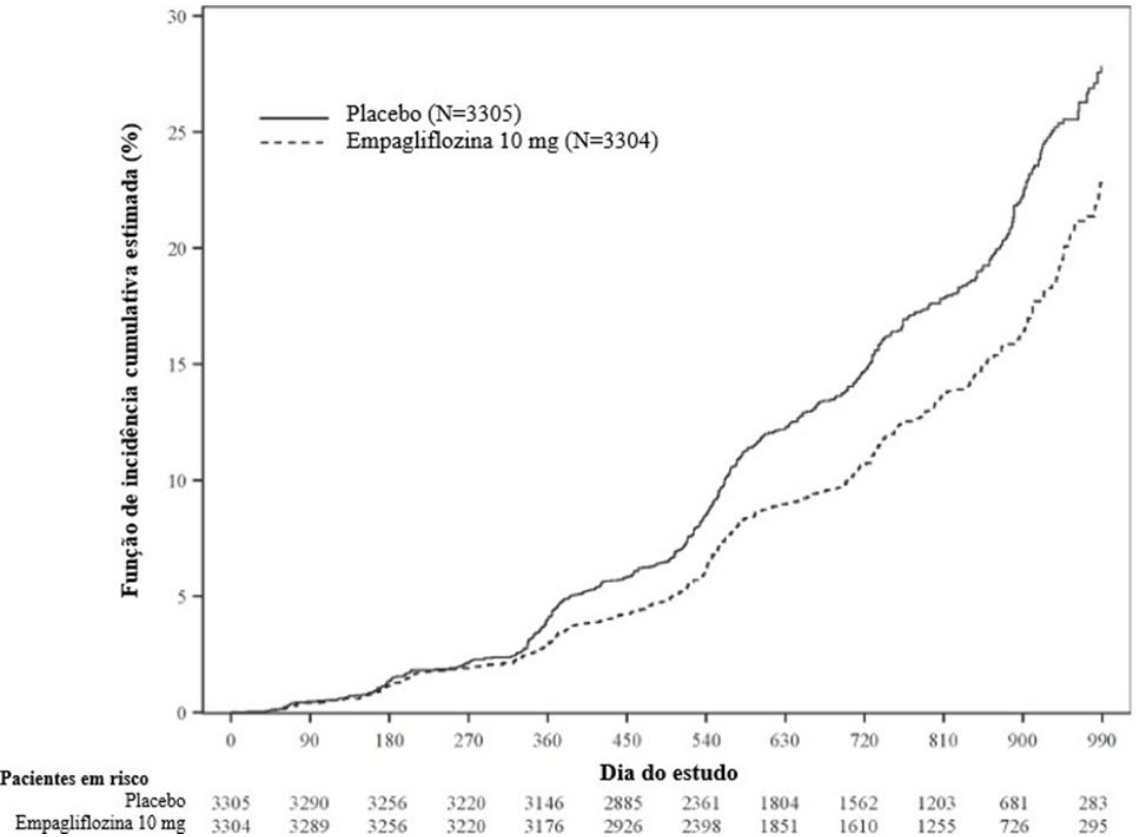
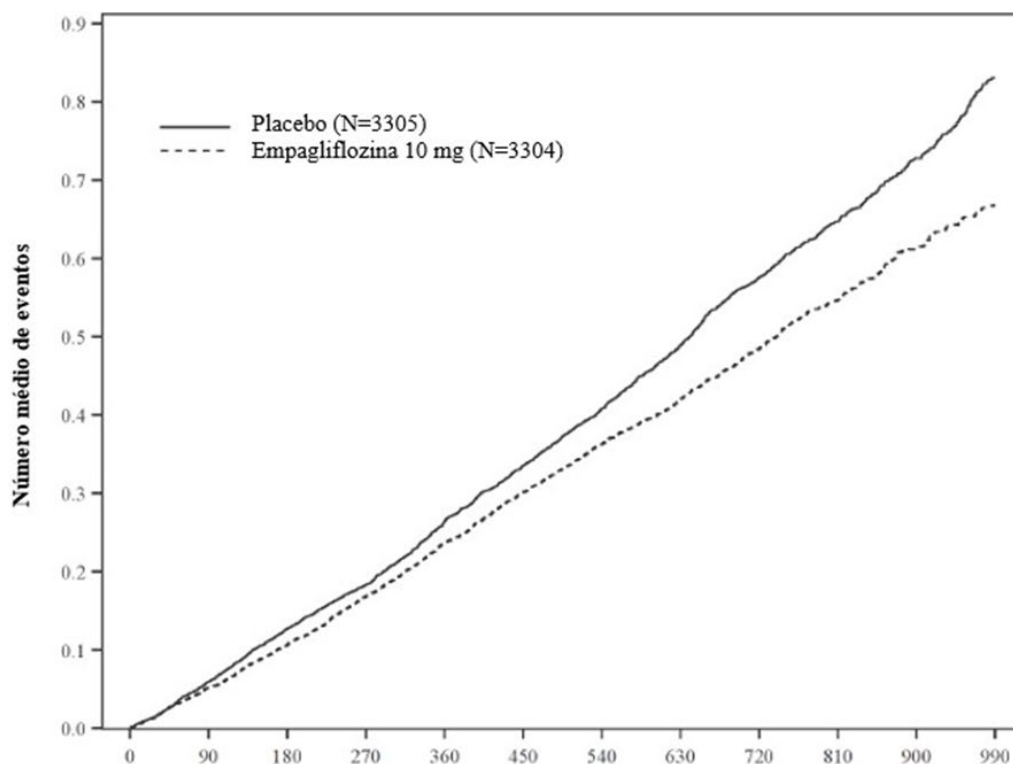


Figura 17 Ocorrência de hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente), função cumulativa média



Pacientes em risco		Dia do estudo											
Placebo	3305	3298	3283	3268	3241	3014	2500	1950	1705	1351	775	332	
Empagliflozina 10 mg	3304	3297	3283	3268	3245	3017	2493	1959	1719	1361	798	332	

Os resultados do desfecho primário composto foram geralmente consistentes entre os subgrupos pré-especificados, incluindo as categorias de TFGe, causas subjacentes de doença renal, status de diabetes, ou uso de inibidor do sistema renina-angiotensina. Os benefícios do tratamento foram mais claramente evidentes em pacientes com níveis de albuminúria mais elevados.

A empagliflozina reduziu a taxa anual de declínio da TFGe comparada ao placebo em 1,37 ml/min/1,73 m²/ano (IC 95% 1,16 a 1,59), baseado em uma análise pré-especificada de todas as medidas de TFGe realizadas da visita de 2 meses até a última visita de acompanhamento. O efeito observado foi consistente independente da albuminúria, TFGe ou status de diabetes. Este dado suporta a conclusão de que empagliflozina provavelmente é também eficaz em pacientes com albuminúria menos pronunciada.

1. Roden M, Weng J, Eibracht J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(3): 208-19.
2. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker et al; Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1650-1659.
3. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3396- 404.
4. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):147-58.
5. Riderstrale M, Andersen KR, Zeller C et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9): 691-700
6. Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI10773 (10mg and 25mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients

receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control.

7. Barnett A, Mithal A, Manassie J et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369–384. .
8. Tikkanen I, Narko K, Zeller C. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38(3):420-8.
10. Vedel C, A, Lepage, Macha, S, Roux, et al. A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76

weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.

11. Brown, C. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26; 373(22):2117-28.
14. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.*2014; 37(7): 1815-1823.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424.
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.
17. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 4 de novembro de 2022;NEJMoa2204233.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de Ação

A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose 2) com um IC₅₀ de 1,3 nM, que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC₅₀ de 6.278 nM), responsável pela absorção da glicose no intestino. Além disso, a seletividade elevada pode ser demonstrada para outros transportadores de glicose (GLUTs) responsáveis pela homeostase da glicose em diferentes tecidos.

O SGLT-2 é altamente expresso no rim, enquanto a expressão em outros tecidos não ocorre ou é muito baixa. Ele é responsável como transportador predominante pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2, reduzindo a reabsorção renal de glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicosúrico é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Através da inibição do SGLT-2 em pacientes com DM2 e hiperglicemia, a glicose em excesso é excretada na urina.

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e se manteve durante o intervalo de dosagem de 24 horas. A excreção urinária de glicose foi mantida no final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média aproximada de 78 g/dia, com empagliflozina 25 mg uma vez por dia. O aumento da glicosúria resultou em uma redução imediata da glicemia em pacientes com DM2.

A empagliflozina (10 mg e 25 mg) melhora a glicemia tanto em jejum como pós-prandial.

O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia. Percebeu-se uma melhora dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo a Avaliação do Modelo de Homeostase (HOMA- β) e a razão pró-insulina/insulina. Além disso, a excreção urinária de glicose desencadeia a perda de calorias, associada com a perda de gordura corporal e redução de peso corporal.

A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese leve que pode contribuir para a redução sustentada e moderada da pressão arterial.

A empagliflozina também reduz a reabsorção de sódio e aumenta a entrada de sódio no túbulo distal. Isto pode influenciar em várias funções fisiológicas incluindo, mas não restrito a, aumento no feedback tubuloglomerular e redução da pressão intraglomerular, diminuindo a pré- e pós-carga cardíaca, diminuindo a resposta da atividade simpática e reduzindo o estresse da parede ventricular esquerda, conforme evidenciado pelos valores mais baixos de NT-proBNP, que podem ter efeitos benéficos no remodelamento cardíaco, pressões de enchimento e função diastólica, bem como preservar a estrutura e função renal. Outros efeitos, tais como aumento no hematócrito, redução no peso corporal e na pressão arterial também podem contribuir para os efeitos benéficos cardíacos e renais.

Farmacocinética

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina tem sido amplamente caracterizada em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no t_{max} médio de 1,5 h após a dose. Depois disso, as concentrações no plasma diminuíram de uma maneira bifásica com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC (área sob a curva) plasmática média no estado de equilíbrio foi de 4.740 nmol.h/L e a C_{max} foi de 687 nmol/L, com 25 mg de empagliflozina uma vez por dia. A exposição sistêmica da empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado de equilíbrio da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear em função do tempo. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e em pacientes com DM2.

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

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio foi estimado ser 73,8 L, com base em uma análise farmacocinética da população. Após a administração de uma solução oral de empagliflozina-[14C] a indivíduos saudáveis, a presença em células vermelhas foi de aproximadamente 36,8% e a ligação às proteínas plasmáticas foi de 86,2%.

Biotransformação

Nenhum dos principais metabólitos de empagliflozina foi detectado no plasma humano e os metabólitos mais abundantes foram três conjugados glucuronídeos (2-O-, 3-O-, e 6-O-glucuronídeo). A exposição sistêmica de cada metabólito foi menor que 10% do total do medicamento ingerido. Estudos in vitro sugerem que a via principal de metabolismo de empagliflozina em humanos seja a glucuronidação por uridina 5'-difosfo--glucuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Excreção

A meia-vida terminal aparente de eliminação da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a depuração oral aparente foi 10,6 L/h com base na análise farmacocinética da população. As variabilidades inter-indivíduos e residual para depuração oral de empagliflozina foram de 39,1% e 35,8%, respectivamente. Com uma dose única diária, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da empagliflozina foram atingidas na quinta dose. Consistente com a meia-vida observou-se no estado de equilíbrio, uma acumulação de até 22%, em relação à AUC plasmática. Após administração de uma solução oral de empagliflozina-[14C] a indivíduos saudáveis, cerca de 95,6% da radioatividade relacionada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41,2%) ou na urina (54,4%). A maioria da radioatividade

relacionada ao fármaco recuperada nas fezes era o fármaco inalterado e cerca de metade da radioatividade excretada na urina era o fármaco inalterado.

Populações Especiais

Comprometimento renal: em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 60 - < 90 mL/min/1,73 m²), moderada (taxa de filtração glomerular: 30 - < 60 mL/min/1,73 m²), grave (taxa de filtração glomerular: < 30 mL/min/1,73 m²) e pacientes com insuficiência renal/doença renal terminal, a AUC da empagliflozina aumentou em aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis de picos plasmáticos da empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com insuficiência renal moderada, e com insuficiência renal/doença renal terminal em comparação com pacientes com função renal normal. Os níveis de picos plasmáticos de empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com insuficiência renal leve e grave, em comparação com indivíduos com função renal normal. Em conformidade com o estudo de Fase I, a análise farmacocinética da população mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a redução da taxa de filtração glomerular levando a um aumento da exposição ao fármaco. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal.

Comprometimento hepático: em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a C_{máx} em cerca de 4%, 23% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática.

Índice de Massa Corporal (IMC): não é necessário ajuste posológico com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Sexo: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo. O sexo não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Raça: nenhum ajuste posológico é necessário com base na raça. Com base na análise farmacocinética da população, a AUC foi estimada em 13,5% maior em pacientes asiáticos com um IMC de 25 kg/m² em comparação aos pacientes não asiáticos com um IMC de 25 kg/m².

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

Crianças: a farmacocinética e farmacodinâmica de uma dose única de empagliflozina 5 mg, 10 mg e 25 mg foram investigadas em crianças e adolescentes entre 10 e 17 anos de idade com DM2. A farmacocinética e a relação farmacocinética-farmacodinâmica observada (excreção urinária de glicose) em pacientes adultos e pediátricos foi comparável após contabilização de covariáveis significativas.

A farmacocinética e farmacodinâmica (alteração da HbA1c a partir do valor basal) da empagliflozina 10 mg com um possível aumento da dose para 25 mg foram investigadas em crianças e adolescentes entre 10 e 17 anos de idade com DM2. A relação exposição-resposta observada foi de forma geral comparável em adultos, crianças e adolescentes. A administração oral de empagliflozina resultou numa exposição dentro do intervalo observado em pacientes adultos. As concentrações mínimas médias geométricas e as concentrações médias geométricas observadas 1,5 hora após a administração no estado de equilíbrio foram de 26,6 nmol/L e 308 nmol/L com empagliflozina 10 mg uma vez por dia e 67,0 nmol/L e 525 nmol/L com empagliflozina 25 mg uma vez por dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1.

Cetoacidose

Casos de cetoacidose, uma condição grave com risco de vida e com necessidade de hospitalização urgente, foram relatados em pacientes com diabetes mellitus tratados com empagliflozina, incluindo casos fatais. Em um número de casos relatados, a apresentação desta condição foi atípica com valores de glicemia discretamente aumentada, abaixo de 250 mg/dL. Embora a cetoacidose seja menos provável de ocorrer em pacientes sem diabetes mellitus, também foram relatados casos nesses pacientes.

O risco de cetoacidose deve ser considerado no caso de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência.

Os pacientes devem ser avaliados quanto à cetoacidose imediatamente se estes sintomas ocorrerem, independentemente do nível de glicemia. Se houver suspeita de cetoacidose, o tratamento com empagliflozina deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado e tratamento imediato deve ser instituído.

Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que possam apresentar um maior risco de cetoacidose enquanto usam empagliflozina, incluindo aqueles sob uma dieta com restrição de carboidratos (visto que a combinação pode aumentar ainda mais a produção de corpos cetônicos), pacientes com doenças agudas, doenças pancreáticas sugerindo deficiência de insulina (por exemplo, diabetes tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia de pâncreas), redução da dose de insulina (incluindo a falha da bomba de insulina), abuso de álcool, desidratação grave e pacientes com história de cetoacidose. Deve-se ter cautela ao reduzir a dose de insulina (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Em pacientes tratados com empagliflozina deve-se considerar monitoramento da cetoacidose e a interrupção temporária de empagliflozina em situações clínicas conhecidas por predispor à cetoacidose (por exemplo, jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia). Nestas situações, considerar o monitoramento de cetonas, mesmo que o tratamento com empagliflozina tenha sido interrompido.

A glicosúria pode persistir após a suspensão do medicamento empagliflozina. Há relatos de excreção urinária de glicose por três dias após a descontinuação do medicamento empagliflozina. Houve, ainda, na experiência de pós-comercialização, relatos de glicosúria com duração superior a seis dias e, em alguns casos, até duas semanas após a descontinuação dos inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose 2 (SGLT-2).

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram relatados casos de fasciíte necrosante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier), uma infecção necrosante rara, porém grave e com risco de vida, em pacientes do sexo feminino e masculino com diabetes mellitus tratados com inibidores de SGLT-2, incluindo a empagliflozina. Casos graves incluíram hospitalização, cirurgias múltiplas e óbito.

Pacientes tratados com empagliflozina que apresentem dor ou sensibilidade, vermelhidão, inchaço na área genital ou do períneo, febre e mal-estar devem ser avaliados para fasciíte necrosante. Se houver suspeita, o uso de empagliflozina deve ser descontinuado e o tratamento imediato deve ser iniciado (incluindo antibióticos de amplo espectro e desbridamento cirúrgico, se necessário).

Pacientes com comprometimento renal

Devido à experiência limitada, não é recomendado iniciar o tratamento com empagliflozina em pacientes em diálise.

A eficácia glicêmica da empagliflozina é dependente da função renal e provavelmente ausente em pacientes com TFG_e < 30 mL/min/1,73m² (veja seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Monitoramento da função renal

Recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento com empagliflozina e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos anualmente.

Pacientes com risco de hipovolemia

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

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

Infecções complicadas do trato urinário

Casos de infecções complicadas do trato urinário incluindo pielonefrite e urosepsse foram relatados em pacientes tratados com empagliflozina (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Deve-se considerar a interrupção temporária de empagliflozina em pacientes com infecções complicadas do trato urinário.

Pacientes idosos

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

Os comprimidos de empagliflozina 10 mg contém 162,5 mg de lactose e os de empagliflozina 25 mg contém 113 mg de lactose por dose máxima diária recomendada. Pacientes que possuem condições hereditárias raras de intolerância à galactose (ex. galactosemia) não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos de empagliflozina 10 mg e empagliflozina 25 mg contém menos de 23 mg de sódio, sendo, portanto, considerados livres de sódio.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

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

Lactação

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

Fertilidade

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

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo .

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos: a empagliflozina pode aumentar o efeito diurético de tiazídicos e diuréticos de alça e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão.

Insulina e secretagogos de insulina tais como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Portanto, uma dose mais baixa de insulina ou um secretagogo de insulina pode ser necessário para reduzir o risco de hipoglicemia, quando usados em combinação com empagliflozina.

Interferência com teste de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG): o monitoramento do controle da glicemia com teste de 1,5-AG não é recomendado, pois as medidas de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico nos pacientes em uso de inibidores de SGLT-2. Utilizar métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

Interações farmacocinéticas

Lítio

O uso concomitante de inibidores da SGLT-2, incluindo a empagliflozina, com lítio pode diminuir os níveis sanguíneos de lítio através do aumento da eliminação renal de lítio. Assim, as concentrações séricas de lítio devem ser monitoradas mais frequentemente com o início da empagliflozina ou após alterações da dose. Por favor, encaminhe o paciente ao médico que prescreveu o lítio para monitorar a concentração sérica do lítio.

Avaliação *in vitro* de interações farmacológicas: a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. Os dados *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glicuronidação pela uridina 5'-difosfoglicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9. A empagliflozina não inibe a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. Em doses terapêuticas, o potencial para a empagliflozina inibir ou inativar reversivelmente as principais isoformas do CYP450 e UGT é remota. Interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas do CYP450 e UGT com empagliflozina e substratos administrados concomitantemente destas enzimas são, portanto, consideradas improváveis.

A empagliflozina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), mas não inibe estes transportadores de efluxo em doses terapêuticas. Com base nos estudos *in vitro*, considera-se improvável que a empagliflozina cause interações com medicamentos que são substratos da glicoproteína P. A empagliflozina é um substrato dos transportadores humanos de captação de OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não de OAT1 e OCT2. A empagliflozina não inibe nenhum desses transportadores humanos de captação em concentrações no plasma clinicamente relevantes e, como tal, considera-se improvável interações medicamentosas com os substratos destes transportadores de captação.

Avaliação *in vivo* de interações farmacológicas: não se observou interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando a empagliflozina foi coadministrada com outros medicamentos habitualmente utilizados. Com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos, não se recomenda ajuste na dose de EMPAGLIFLOZINA quando coadministrado com outros medicamentos prescritos com frequência.

A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem a coadministração de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, varfarina, verapamil, ramipril e sinvastatina em voluntários saudáveis e com ou sem coadministração de torasemida e hidroclorotiazida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Observou-se aumentos na exposição total (AUC) da empagliflozina após coadministração com genfibrozila (59%), rifampicina (35%), ou probenecida (53%). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A empagliflozina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, varfarina, digoxina, ramipril, sinvastatina, hidroclorotiazida, torasemida e contraceptivos orais, quando coadministradas em voluntários saudáveis.

Pacientes pediátricos: os estudos de interação foram realizados somente em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 °C a 30 °C). Proteger da umidade.

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

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

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

Características do medicamento:

Empagliflozina 10 mg: Comprimido revestido, de cor amarela, circular, biconvexo, liso nas duas faces.

Empagliflozina 25 mg: Comprimido revestido, de cor amarela, oblongo, biconvexo, liso nas duas faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de empagliflozina deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos.

A dose inicial recomendada para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 é de 10 mg uma vez ao dia. O tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 deve ser individualizado com base na eficácia e tolerabilidade. Em pacientes que toleram empagliflozina 10 mg uma vez ao dia, que apresentam $\text{TFGe} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e que requerem controle glicêmico mais rigoroso, a dose pode ser aumentada para 25 mg uma vez ao dia. A dose máxima diária para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 é 25 mg e não deve ser excedida.

A dose recomendada para o tratamento da insuficiência cardíaca é de 10 mg uma vez ao dia.

A dose recomendada para o tratamento da doença renal crônica é de 10 mg uma vez ao dia.

Pacientes com comprometimento renal:

A empagliflozina 10 mg pode ser usada independente da função renal. No entanto, devido à experiência limitada, não é recomendado iniciar o tratamento com este medicamento em pacientes em diálise.

A eficácia glicêmica da empagliflozina é dependente da função renal e provavelmente ausente em pacientes com comprometimento renal grave. Se $\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ a dose recomendada de empagliflozina é limitada a 10 mg, e um tratamento com medicamento redutor de glicose adicional deve ser considerado, se necessário (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes com comprometimento hepático:

Não se recomenda ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes idosos:

Não se recomenda ajuste de dose em pacientes idosos.

Pacientes pediátricos:

A dose inicial recomendada para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 é de 10 mg uma vez ao dia. Em pacientes que toleram 10 mg uma vez ao dia e que requerem controle glicêmico adicional, a dose pode ser aumentada para 25 mg uma vez ao dia. Não há dados disponíveis em crianças com TFG $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$ e em crianças abaixo de 10 anos.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de empagliflozina para tratamento de insuficiência cardíaca em crianças abaixo de 18 anos. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia deste medicamento para tratamento da doença renal crônica em crianças abaixo de 18 anos.

Terapia de combinação:

Quando este medicamento é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode-se considerar a dose mais baixa destas para reduzir o risco de hipoglicemia.

Esquecimento de dose:

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada no mesmo dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

• **Diabetes mellitus tipo 2**

Um total de 15.582 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados em estudos clínicos para avaliar a segurança de empagliflozina, dos quais 10.004 pacientes foram tratados com empagliflozina, sozinha ou em combinação com metformina, sulfonilureia, agonista de PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), inibidores de DPP4 ou insulina.

Este conjunto inclui o estudo EMPA-REG OUTCOME® envolvendo 7.020 pacientes com alto risco cardiovascular (idade média de 63,1 anos; 9,3% dos pacientes com pelo menos 75 anos de idade; 28,5% mulheres) tratados com empagliflozina 10 mg ao dia ($n = 2.345$), empagliflozina 25 mg ao dia ($n = 2.342$), ou placebo ($n = 2.333$) por até 4,5 anos. O perfil de segurança global da empagliflozina neste estudo foi comparável ao perfil de segurança previamente conhecido.

Nos estudos descritos acima, a frequência de eventos adversos que conduziu à descontinuação foi semelhante em grupos tratados com placebo, empagliflozina 10 mg e empagliflozina 25 mg.

Os estudos controlados por placebo, duplo-cego, de 18 a 24 semanas de exposição incluíram 3.534 pacientes, dos quais 1.183 foram tratados com placebo, 1.185 foram tratados com empagliflozina 10 mg e 1.166 foram tratados com empagliflozina 25 mg.

A reação adversa mais frequente foi a hipoglicemia, que depende do tipo de terapia de base usada nos respectivos estudos (vide “Descrição de reações adversas selecionadas” a seguir).

• **Insuficiência cardíaca**

Os estudos EMPEROR Reduced e Preserved incluíram pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida ($N = 3726$) ou preservada ($N = 5985$) respectivamente, tratados com empagliflozina 10 mg ou placebo. Aproximadamente metade dos pacientes tinha diabetes mellitus tipo 2.

A reação adversa mais frequente foi a hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4%; placebo 9,7%).

• **Doença renal crônica**

O estudo EMPA-KIDNEY incluiu pacientes com doença renal crônica (N = 6609) tratados com 10 mg de empagliflozina ou placebo. Aproximadamente 44% dos pacientes tinham diabetes mellitus tipo 2. Não foram identificadas novas reações adversas no estudo EMPA-KIDNEY.

O perfil global de segurança de empagliflozina foi em geral consistente entre as indicações estudadas.

Tabela 25 Reações adversas para Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Insuficiência Cardíaca (IC) derivadas de experiências pós comercialização (DM2) e estudos clínicos EMPEROR (IC).

Terminologia MedDRA – Sistema de Classificação de Órgãos	Frequência			
	DM2 – Adulto empagliflozina 25 mg	DM2 – Adulto empagliflozina 10 mg	DM2 – Pediátrico empagliflozina 10 mg e 25 mg	IC – Adulto empagliflozina 10 mg
Infecções e infestações				
Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais ^a	Comum	Comum	Comum	Comum
Infecções do trato urinário ^a (incluindo pielonefrite e urosepse) ^b	Comum	Comum	Comum	Comum
Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier) ^{b, d}	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Raro
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina) ^a	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Comum
Cetoacidose ^b	Desconhecido	Incomum	Desconhecido	Incomum
Distúrbios gastrointestinais				
Constipação	Incomum	Comum	Desconhecido	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Prurido	Comum	Comum	Desconhecido	Comum
Reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária) ^b	Comum	Comum	Comum	Comum
Angioedema ^b	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Incomum
Distúrbios vasculares				
Hipovolemia ^a	Incomum	Incomum	Desconhecido	Muito comum
Distúrbios dos sistemas urinário e renal				
Micção aumentada ^a	Comum	Comum	Comum	Incomum
Disúria	Incomum	Incomum	Desconhecido	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Sede	Comum	Comum	Comum	Incomum
Investigações				
Aumento da creatinina sérica ^a	Incomum	Incomum	Desconhecido	Incomum
Taxa de filtração glomerular diminuída ^a	Desconhecido	Incomum	Desconhecido	Incomum

Aumento do hematócrito ^c	Incomum	Raro	Desconhecido	Incomum
Aumento dos lipídios séricos ^c	Comum	Comum	Comum	Comum

a vide subitens a seguir para informações adicionais para pacientes com diabetes mellitus.

b derivadas de experiência pós-comercialização.

c vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” para informações adicionais.

d para indicação de insuficiência cardíaca: observado em pacientes com diabetes mellitus.

As reações adversas são classificadas conforme as suas frequências, definidas como: Reação muito comum ($\geq 1/10$), Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) e Desconhecido (não pôde ser determinado com as informações disponíveis).

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia dependeu da terapia de base que foi utilizada nos respectivos estudos e foi semelhante na monoterapia com EMPAGLIFLOZINA e com o placebo, em combinação com metformina, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia foi maior em pacientes tratados com EMPAGLIFLOZINA em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com metformina mais sulfonilureia, e em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Hipoglicemia grave (eventos que necessitam de assistência)

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi baixa ($<1\%$) e semelhante na monoterapia com EMPAGLIFLOZINA e com o placebo, em combinação com metformina com ou sem sulfonilureia, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina.

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

Tabela 26. Frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia confirmados por estudo (1245.19; 1245.20; 1245.23(met); 1245.23(met+SU); 1245.33, 1245.49; 1275.9(lina+met) e 1245.25 Conjunto Tratado1).

Grupo de Tratamento	Placebo	EMPAGLIFLOZINA 10 mg	EMPAGLIFLOZINA 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
n	229	224	223
Geral confirmado (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina (1245.23 (met)) (24 semanas)			
n	206	217	214
Geral confirmado (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina + sulfonilureia (1245.23 (met + SU)) (24 semanas)			
n	225	224	217
Geral confirmado (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%

Em combinação com pioglitazona com ou sem metformina (1245.19) (24 semanas)			
n	165	165	168
Geral confirmado (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com insulina basal (1245.33) (18 semanas ² / 78 semanas)			
n	170	169	155
Geral confirmado (%)	20,6%/ 35,3%	19,5%/ 36,1%	28,4%/ 36,1%
Grave (%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1,3%/ 1,3%
Em combinação com insulina em múltiplas doses com ou sem metformina (1245.49) (18 semanas ² / 52 semanas)			
n	188	186	189
Geral confirmado (%)	37,2%/ 58,0%	39,8%/ 51,1%	41,3%/ 57,7%
Grave (%)	0,5%/ 1,6%	0,5%/ 1,6%	0,5%/ 0,5%
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
n	2333	2345	2342
Geral confirmado (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glicemia ≤ 70 mL/dL ou assistência necessária.

Grave: assistência necessária.

1 Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do fármaco no estudo

2 A dose de insulina como medicação de base deveria ser estável durante as primeiras 18 semanas

Dados Fonte: 1245.19 [U12-1516, Tabela 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabela 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tabelas 15.1.3.2.3: 3 e 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tabelas 15.3.2.3: 3 e 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tabelas 15.3.2.4: 3 e 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabela 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, tabela 15.3.1.4:4].

Infecção do trato urinário

A frequência global de eventos adversos de infecção do trato urinário foi semelhante nos pacientes tratados com EMPAGLIFLOZINA 25 mg e placebo (7,0% e 7,2%) e superior nos pacientes tratados com EMPAGLIFLOZINA 10 mg (8,8 %). Semelhante ao placebo, a infecção do trato urinário foi relatada com mais frequência para EMPAGLIFLOZINA em pacientes com histórico de infecções do trato urinário crônicas ou recorrentes. A intensidade de infecções do trato urinário foi semelhante à do placebo para relatos de intensidade leve, moderada e grave. Eventos de infecções do trato urinário foram relatados mais frequentemente para empagliflozina em comparação com placebo em pacientes do sexo feminino, mas não em pacientes do sexo masculino.

Monilíase vaginal, vulvovaginites, balanite e outras infecções genitais

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

Aumento da micção

Como esperado, devido ao seu mecanismo de ação, observou-se em frequências mais elevadas aumento da micção (tal como avaliado pela pesquisa de termo preferencial incluindo polaciúria, poliúria, noctúria) em pacientes tratados com EMPAGLIFLOZINA 10 mg (3,5%) e EMPAGLIFLOZINA 25 mg (3,3%) em comparação ao placebo (1,4%). O aumento da micção foi em sua maioria de intensidade leve ou moderada. A frequência de noctúria relatada foi comparável entre placebo e EMPAGLIFLOZINA (<1%).

Hipovolemia

A frequência global de hipovolemia (incluindo os termos predefinidos, queda da pressão arterial (ambulatorial), queda da pressão arterial sistólica, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope) foi semelhante ao placebo (EMPAGLIFLOZINA 10 mg = 0,6 %, EMPAGLIFLOZINA 25 mg = 0,4% e placebo = 0,3%). O efeito da empagliflozina na excreção urinária de glicose está associado à diurese osmótica, o que poderia afetar o estado de hidratação de pacientes com 75 anos de idade ou mais. Em pacientes com 75 anos ou mais de idade (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), a frequência de eventos de hipovolemia foi semelhante para EMPAGLIFLOZINA 10 mg (2,3%) em comparação com o placebo (2,1%), mas aumenta com EMPAGLIFLOZINA 25 mg (4,3%)

Aumento da creatinina sérica e taxa de filtração glomerular diminuída

A frequência global de pacientes com aumento da creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular foi semelhante entre empagliflozina e placebo (aumento da creatinina sérica: empagliflozina 10 mg = 0,6%, empagliflozina 25 mg = 0,1%, placebo = 0,5%; taxa de filtração glomerular diminuída: empagliflozina 10 mg = 0,1 %, empagliflozina 25 mg = 0%, placebo = 0,3%).

Em estudos duplo-cegos, controlados por placebo e de duração de 76 semanas, foram observados aumentos transitórios iniciais da creatinina (alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg = 0,02 mg/dL, empagliflozina 25 mg = 0,01 mg/dL) e diminuição transitória inicial nas taxas de filtração glomerular estimada (alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg = -1,34 mL/min/1,73m², empagliflozina 25 mg = -1,37 mL/min/1,73m²). Estas alterações foram geralmente reversíveis durante o tratamento contínuo ou após a descontinuação do medicamento (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”, figura 6: TFG_e ao longo do tempo, do estudo EMPA-REG OUTCOME®).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Durante os estudos clínicos controlados em indivíduos saudáveis, doses únicas de até 800 mg de empagliflozina, foram bem toleradas.

Tratamento

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

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro 1.3517.0096

Registrado e produzido por:

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica

Av Tégula, 888 – Galpão 01, 15, 16, 17, 19, 20, 21

Cond Empresarial Atibaia

Ponte Alta - Atibaia - SP

CEP 12952-820

althaia

CNPJ 48.344.725/0007-19

olá CONVERSE COM NOSSOS ESPECIALISTAS
0800 772 7172
ola@althaia.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 26/12/2025.



Embalagem Reciclável

Bula Profissional:

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula*				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
xx/xx/2026	Gerado no momento do protocolo	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. Advertências e precauções	VP/VPS	Todas acima descritas
29/06/2026	0637264/26-6	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Versão inicial	VP/VPS	Todas acima descritas