JARDIANCE DUO®

(empagliflozina + cloridrato de metformina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

12,5 mg/ 850 mg e 12,5/1000mg

Jardiance Duo®

empagliflozina
cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 12,5/850 mg ou 12,5/1000 mg: embalagem com 60 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
JARDIANCE DUO 12,5/850 mg: cada comprimido revestido contém 12,5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 663 mg de metformina).
JARDIANCE DUO 12,5/1000 mg: cada comprimido revestido contém 12,5 mg de empagliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 780 mg de metformina).
Excipientes: copovidona, amido, dióxido de silício (coloidal), estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto.

1. INDICAÇÕES

Controle glicêmico: JARDIANCE DUO é indicado para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), associado à dieta e exercícios físicos:

- quando o tratamento com empagliflozina e metformina for apropriado,
- em pacientes cuja glicemia não apresenta controle adequado com metformina ou empagliflozina administradas isoladamente,
- em pacientes cuja glicemia não apresenta controle adequado com metformina ou empagliflozina em associação com outros anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina,
- em pacientes que já estão em tratamento com empagliflozina e metformina coadministradas em comprimidos separados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No programa de desenvolvimento clínico de JARDIANCE DUO, mais de 10.000 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram tratados com empagliflozina 10 mg ou empagliflozina 25 mg, ou placebo em adição à terapia com metformina.
O tratamento com empagliflozina em associação com metformina, com ou sem outros antidiabéticos levou a melhoras clinicamente relevantes na HbA1c, glicemia de jejum (GJ), peso corporal, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). A administração de empagliflozina 25 mg resultou em uma maior proporção de pacientes atingindo o alvo de HbA1c abaixo de 7% e menos pacientes necessitando de terapia de resgate para glicemia em comparação com empagliflozina 10 mg e placebo, ambas em associação com metformina. Houve uma melhora clinicamente significativa na HbA1c em todos os subgrupos de gênero, raça, região geográfica, tempo desde o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e índice de massa corporal (IMC). Em pacientes com 75 anos de idade ou mais, reduções numericamente menores na Hb1Ac foram observadas com tratamento com empagliflozina em associação com metformina. Níveis basais maiores de HbA1c foram associados com uma maior redução na HbA1c. Empagliflozina em combinação com metformina em pacientes virgens de tratamento levou a reduções clinicamente significativas na HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal e pressão arterial.

Estudo de empagliflozina como terapia associada à metformina[1,2]
Um estudo duplo cego, controlado por placebo, de 24 semanas de duração foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança da empagliflozina em pacientes ineficientemente tratados com metformina. O tratamento com empagliflozina resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e peso corporal, e reduções clinicamente significativas na GJ e pressão arterial em comparação ao placebo (Tabela 1).
Na extensão duplo-cega e controlada por placebo deste estudo, reduções na HbA1c (alteração a partir do valor basal de -0,62% com empagliflozina 10 mg, -0,74% com empagliflozina 25 mg e 0,01% com placebo), peso

corporal (alteração a partir do valor basal de -2,39 kg com empagliflozina 10 mg, -2,65 kg com empagliflozina 25 mg e -0,46 kg com placebo) e pressão arterial (PAS: alteração a partir do valor basal de -5,2 mmHg com empagliflozina 10 mg, -4,5 mmHg com empagliflozina 25 mg e -0,8 mmHg com placebo; PAD: alteração a partir do valor basal de -2,5 mmHg com empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg com empagliflozina 25 mg e -0,5 mmHg com placebo) foram sustentadas até a Semana 76.

Tabela 1 Resultados do estudo controlado por placebo em 24 semanas (LOCF)[3] de empagliflozina associada à metformina (análise do conjunto completo)

Empagliflozina associada à terapia com metformina	**Placebo**	**Empagliflozina 10 mg**	**Empagliflozina 25 mg**
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valor basal (média)	7,90	7,94	7,86
Alteração do valor basal[1]	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença vs. placebo[1] (IC 97,5%)	--	-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacientes (%) com valor basal de HbA1c ≥7% atingindo HbA1c <7% [2]	12,5	37,7	38,7
N	207	216	213
GJ (mg/dL)[2]			
Valor basal (média)	156,0	154,6	149,4
Alteração do valor basal[1]	6,4	-20,0	-22,3
Diferença vs. placebo[1] (IC 95%)	--	-26,4* (-31,3, -21,6)	-28,7* (-33,6, -23,8)
N	207	217	213
Peso Corporal (kg)			
Valor basal (média)	79,73	81,59	82,21
Alteração do valor basal[1]	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença vs. placebo[1] (IC 97,5%)	--	-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Pacientes (%) atingindo perda de peso de >5%[2]	4,8	21,2	23,0
N	207	217	213
PAS (mmHg)[2]			
Valor basal (média)	128,6	129,6	130,0
Alteração do valor basal[1]	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença vs. placebo[1] (IC 95%)	--	-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

[1] média ajustada do valor basal e estratificação.
[2] não avaliado para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes de confirmação sequencial para os desfechos secundários.
[3] Última observação (antes de resgate glicêmico) (LOCF).
*valor de p <0,0001

Empagliflozina e metformina em terapia de combinação em pacientes virgens de tratamento[3]
Um estudo fatorial de 24 semanas de duração foi realizado para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes virgens de tratamento. Tratamento com empagliflozina em combinação com a metformina (5 mg e 500 mg, 5 mg e 1000 mg, 12,5 mg e 500 mg, 12,5 mg e 1000 mg administrados duas vezes ao dia) proporcionou melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e levou a reduções significantemente maiores na GJ e no peso corporal em comparação com as substâncias ativas isoladas. Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal ≥7,0% e tratados com empagliflozina em combinação com

metformina conseguiu atingir um nível de HbA1c <7% em comparação com as substâncias ativas isoladas (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 Resultados de um estudo clínico de 24 semanas (CO)[2] comparando empagliflozina 10 mg em combinação com metformina às substâncias ativas isoladas

	empagliflozina 10 mg + metformina 1000 mg[a]	**empagliflozina 10 mg + metformina 2000 mg[a]**	**empagliflozina 10 mg (qd)**	**metformina 1000 mg[a]**	**metformina 2000 mg[a]**
N	161	167	169	167	162
HbA1c (%)					
Valor basal (média)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Alteração do valor 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 (%) alcançando HbA1c<7% com HbA1c basal ≥ 7%	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
N	161	166	168	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Valor basal (média)	165,9	163,7	170,0	172,6	169,0
Alteração do valor basal[1]	-45,5	-47,8	-32,9 [-1,8]	-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)					
Valor basal (média)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
% Alteração do valor	-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] Administrada em duas doses ao dia igualmente divididas.

[b] População da análise completa (caso observado) usando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita pela interação tratamento e HbA1c basal; Para glicemia de jejum, a glicemia de jejum basal também está incluída. Para o peso, o peso basal também está incluído.

[1] média ajustada para o valor basal.

[2] As análises foram realizadas no conjunto de análise completa (FAS), utilizando uma abordagem de casos observados (CO).

* p≤0,0062 para HbA1c;

** Análise de maneira exploratória: p≤0,0002 para glicemia de jejum e p <0,0001 para peso corporal

Tabela 3 Resultados de um estudo clínico de 24 semanas (CO)[2] comparando empagliflozina 25 mg em combinação com metformina às substâncias ativas isoladas

	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 (%)					
Valor basal (média)	8.8	8.7	8.9	8.7	8.6
Alteração do valor basal[1]	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. Empagliflozina (IC 95%)[1]	-0.6* (-0,8, -0,3)[b]	-0.7* (-1,0, -0,5)[b]	--	--	--
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 (%) alcançando HbAlc<7% com HbAlc basal ≥ 7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
N	163	167	163	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Valor basal (média)	171,2	167,9	176,9	172,6	169,0
Alteração do valor 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)					
Valor basal (média)	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
% Alteração do valor 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] Administrada em duas doses ao dia igualmente divididas.
[b] População análise da completa (caso observado) usando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita pela interação do tratamento e HbA1c basal; Para glicemia de jejum, a glicemia de jejum basal também está incluída. Para o peso, o peso basal também está incluído.
[1] média ajustada para o valor basal.
[2] As análises foram realizadas no conjunto de análise completa (FAS), utilizando uma abordagem de casos observados (CO)
* p≤0,0056 para HbA1c;
** Análise de maneira exploratória: p≤0,0001 para glicemia de jejum e p <0,0001 para peso corporal

Estudo de empagliflozina associada à terapia combinada de metformina e sulfonilureia[1,4]
Um estudo duplo-cego controlado por placebo de 24 semanas de duração foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de empagliflozina em pacientes insuficientemente tratados com a associação de metformina e uma sulfonilureia. O tratamento com empagliflozina resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e no peso corporal e reduções clinicamente significativas na GJ e pressão arterial, em comparação ao placebo (Tabela 4).
Na extensão duplo-cega e controlada por placebo deste estudo, reduções da HbA1c (alteração a partir do valor basal de -0,74% com empagliflozina 10 mg, -0,72% com empagliflozina 25 mg e -0,03% com placebo), peso corporal (alteração a partir do valor basal de -2,44 kg com empagliflozina 10 mg, - 2,28 kg com empagliflozina 25 mg e -0,63 kg com placebo) e pressão arterial (PAS: alteração a partir do valor basal de -3,8 mmHg com empagliflozina 10 mg, -3,7 mmHg com empagliflozina 25 mg e 1,6 mmHg com placebo, PAD: alteração a

partir do valor basal de -2,6 mmHg com empagliflozina 10 mg, -2,3 mmHg com empagliflozina 25 mg e -1,4 mmHg com placebo) foram mantidas até a Semana 76.

Tabela 4 Resultados do estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF)[3] com empagliflozina associada à terapia com metformina mais sulfonilureia (análise do conjunto completo)

Empagliflozina associada à terapia com metformina e sulfonilureia	**Placebo**	**Empagliflozina 10 mg**	**Empagliflozina 25 mg**
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valor basal (média)	8,15	8,07	8,10
Alteração do valor basal[1]	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença vs. placebo[1] (IC 97,5%)	--	-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacientes (%) com valor basal de HbA1c ≥7% atingindo HbA1c <7% [2]	9,3	26,3	32,2
N	224	225	215
GJ (mg/dL)[2]			
Valor basal (média)	151,7	151,0	156,5
Alteração do valor basal[1]	5,5	-23,3	-23,3
Diferença vs. placebo[1] (IC 95%)	--	-28,8* (-34,2, -23,4)	-28,8* (-34,3, -23,3)
N	225	225	216
Peso Corporal (kg)			
Valor basal (média)	76,23	77,08	77,50
Alteração do valor basal[1]	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença vs. placebo[1] (IC 97,5%)	--	-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Pacientes (%) atingindo perda de peso >5%[2]	5,8	27,6	23,6
N	225	225	216
PAS (mmHg)[2]			
Valor basal (média)	128,8	128,7	129,3
Alteração do valor basal[1]	-1,4	-4,1	-3,5
Diferença vs. placebo[1] (IC 95%)	--	-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

[1] média ajustada do valor basal e estratificação.
[2] não avaliado para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes de confirmação sequencial para os desfechos secundários.
[3] Última observação (antes de resgate glicêmico) (LOCF).
*valor de p <0,0001

Estudo de empagliflozina e linagliptina adicionadas à terapia com metformina[5]
Em um estudo fatorial com pacientes inadequadamente controlados com metformina, o tratamento de 24 semanas com empagliflozina nas doses de 10 mg e 25 mg administradas junto com linagliptina 5 mg em associação à metformina, forneceu melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e GJ em comparação com linagliptina 5 mg e também em comparação com empagliflozina 10 mg ou 25 mg. Comparadas à linagliptina 5 mg, ambas as doses de empagliflozina mais linagliptina 5 mg forneceram reduções estatisticamente significativas no peso corporal e pressão arterial. Uma maior proporção de pacientes com HbA1c basal ≥7,0% e que foram tratados com empagliflozina mais linagliptina atingiram uma HbA1c alvo <7%%, em comparação com linagliptina 5 mg (Tabela 5).

Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina + linagliptina, as pressões arteriais sistólica e diastólica foram reduzidas, -5,6 / -3,6 mmHg (p <0,001 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) para empagliflozina 25 mg + linagliptina 5 mg e -4,1 / -2,6 mmHg (p <0,05 em relação à linagliptina 5 mg para PAS, n.s. para PAD) para empagliflozina 10 mg + 5 linagliptina.

Reduções clinicamente relevantes na pressão arterial foram mantidas durante 52 semanas, -3,8 / -1,6 mmHg (p <0,05 em relação à linagliptina 5 mg para PAS e PAD) para empagliflozina 25 mg / linagliptina 5 mg e -3,1 / -1,6 mmHg (p <0,05 em relação à linagliptina 5 mg para PAS, n.s. para PAD) para empagliflozina 10 mg / linagliptina 5 mg.
Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg / linagliptina 5 mg e em 3 (2,2%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg / linagliptina 5 mg, em comparação com 4 (3,1%) pacientes tratados com empagliflozina 5 mg e 6 (4,3%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg.

Tabela 5 Resultados do estudo controlado de 24 semanas (CO) de empagliflozina mais linagliptina em associação em dose fixa adicionada à terapia com metformina (análise do conjunto completo)

	Empagliflozina/ linagliptina (25 mg/5 mg)	**Empagliflozina/ linagliptina (10 mg/5 mg)**	**Empagliflo-zina 25 mg**	**Empagliflo-zina 10 mg**	**Linagliptina 5 mg**
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 24 semanas					
Valor basal (média)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Alteração do valor basal (média ajustada)	-1,2	-1,1	-0,6	-0,7	-0,7
Comparação vs. linagliptina 5 mg (média ajustada) (IC 95%)[2]	-0,5 (-0,7, -0,3)*	-0,4 (-0,6, -0,2)*	--	--	--
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 52 semanas[1]					
Valor basal (média)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Alteração do valor basal (média ajustada)	-1,2	-1,0	-0,7	-0,7	-0,5
Comparação vs. linagliptina 5 mg (média ajustada) (IC 95%)[2]	-0,8 (-1,0, -0,6)*	-0,60 (-0,8, -0,4)*	--	--	--
N	134	135	140	137	128
Peso corporal - 24 semanas					
Valor basal (média)	85	87	88	86	85
Alteração do valor basal (média ajustada)	-3,0	-2,6	-3,2	-2,5	-0,7
Comparação vs. linagliptina 5 mg (média ajustada) (IC 95%)[4]	-2,3 (-3,2, -1,4)*	-1,9 (-2,8, -1,1)*	--	--	--
N	123	128	132	125	119
Pacientes (%) com valor basal de HbA1c ≥7%atingindo HbA1c <7% - 24 semanas	62	58	33	28	36
Comparação vs. linagliptina 5 mg (razão de probabilidade) (IC 95%)[3]	3,5 (1,9, 6,4)*	2,8 (1,6, 5,0)**	--	--	--

[1] não avaliado para significância estatística como resultado de procedimento de testes sequenciais confirmatórios.

[2] População de análise completa (casos observados) usando MMRM. Modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA1 basal.

[3] População de análise completa, sendo que pacientes não concluintes foram considerados como falha. Regressão logística incluiu tratamento, função renal basal, região geográfica e HbA1c basal.

[4] População de análise completa usando última observação realizada. Modelo ANCOVA incluiu tratamento, função renal, região, peso basal e HbA1c basal.

*P<0,0001

**P<0,001

Empagliflozina em pacientes não controlados em tratamento com metformina e linagliptina[6]

Em pacientes não adequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg, o tratamento de 24 semanas com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ou empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg em associação com metformina forneceu melhoras estatisticamente significativas da HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal em comparação com placebo/linagliptina 5 mg. Uma diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com HbA1c basal ≥7,0% e tratados com ambas as doses de empagliflozina/linagliptina alcançaram uma HbA1c alvo <7% em comparação com placebo/linagliptina 5 mg (Tabela 6). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina/linagliptina, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica foram reduzidas, -2,6/ -1,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e -1,3/ -0,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 4 (3,6%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 2 (1,8%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 13 (12,0%) pacientes tratados com placebo/linagliptina 5 mg.

Tabela 6 Parâmetros de eficácia no estudo clínico comparando empagliflozina com placebo como terapia adjuvante em pacientes não adequadamente controlados em tratamento com metformina e linagliptina 5 mg

	Metformina + Linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg[1]	**Empagliflozina 25 mg[1]**	**Placebo[2]**
HbA1c (%) – 24 semanas[3]			
N	109	110	106
Valor basal (média)	7,97	7,97	7,96
Alteração do valor basal (média ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)[2]	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	--
Glicemia de jejum (mg/dl) – 24 semanas[3]			
N	109	109	106
Valor basal (média)	167,9	170,1	162,9
Alteração do valor basal (média ajustada)	-26,3	-31,6	6,1
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	--
Peso Corporal – 24 semanas[3]			
N	109	110	106
Valor basal (média) em kg	88,4	84,4	82,3
Alteração do valor basal (média ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)[1]	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	--
Pacientes (%) alcançando HbA1c <7% com HbA1c basal ≥ 7% – 24 semanas[4]			
N	100	107	100
Pacientes (%) alcançando A1C <7%	37,0	32,7	17,0

Comparação vs. placebo (razão de probabilidade) (IC 95%)[5]	4,0(1,9, 8,7) p=0,0004	2,9(1,4, 6,1) p=0,0061	--

[1]Os pacientes randomizados para os grupos de empagliflozina 10 mg ou 25 mg estavam recebendo empagliflozina 10 mg/ linagliptina 5 mg ou empagliflozina 25 mg/ linagliptina 5 mg com metformina de suporte.
[2]Os pacientes randomizados para o grupo do placebo estavam recebendo placebo mais linagliptina 5 mg com metformina de suporte.
[3]Modelo MMRM em FAS (CO) inclui HbA1c basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica, visitas, tratamento, visitas devido a interações com o tratamento. Para glicemia de jejum, a glicemia de jejum basal também está incluída. Para o peso, o peso basal também está incluído.
[4]Não avaliado para a significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para os desfechos secundários.
[5]A regressão logística em FAS (NCF) inclui HbA1c basal, TFGe basal (MDRD), região geográfica, e tratamento; com base nos pacientes com HbA1c de 7% e acima no período basal.

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA1c maior ou igual a 8,5%, a diminuição do valor basal na HbA1c com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,3% em 24 semanas (p <0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg) e com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg de -1,3% em 24 semanas (p<0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg).

Dados de 2 anos de empagliflozina adicionada à terapia com metformina em comparação com glimepirida[7]

Em um estudo que comparou a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg versus glimepirida (4 mg) em pacientes que estavam com controle glicêmico inadequado com o tratamento com metformina isoladamente, o tratamento diário com empagliflozina resultou em redução superior da HbA1c e uma redução clinicamente significativa da GJ em comparação à glimepirida (Tabela 7). A empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa no peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica (alteração a partir da PAD basal de -1,8 mmHg com empagliflozina e +0,9 mmHg com glimepirida, p<0,0001).
O tratamento com empagliflozina resultou em uma proporção menor, estatisticamente significativa, de pacientes com eventos de hipoglicemia, em comparação com glimepirida (1,6% com empagliflozina, 24,2% com glimepirida, p<0,0001).

Tabela 7 Resultados em 104 semanas (LOCF)[4] do estudo controlado por medicamento ativo comparando empagliflozina à glimepirida em associação à terapia com metformina (análise do conjunto completo)

Empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com glimepirida	**Empagliflozina 25 mg**	**Glimepirida (até 4 mg)**
N	765	780
HbA1c (%)		
Valor basal (média)	7,92	7,92
Alteração do valor basal[1]	-0,66	-0,55
Diferença vs. glimepirida[1](IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	--
N	690	715
Pacientes (%) com valor basal de HbA1c ≥7%atingindo HbA1c <7%[2]	33,6	30,9
N	764	779
GJ (mg/dL)		
Valor basal (média)	150,00	149,82
Alteração do valor basal[1]	-15,36	-2,98
Diferença vs. glimepirida[1](IC 95%)	-12,37** (-15,47,-9,27)	--
N	765	780
Peso Corporal (kg)		
Valor basal (média)	82,52	83,03
Alteração do valor basal[1]	-3,12	1,34
Diferença vs. glimepirida[1](IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Pacientes (%) atingindo perda de peso >5%[2]	27,5	3,8%

N	765	780
PAS (mmHg)[3]		
Valor basal (média)	133,4	133,5
Alteração do valor basal[1]	-3,1	2,5
Diferença vs. glimepirida[1](IC 97,5%)	-5,6** (-7,0,-4,2)	--

[1] Média ajustada do valor basal e estratificação.
[2] Não avaliado para significância estatística como resultado de procedimento de testes sequenciais confirmatórios.
[3] LOCF, valores após tratamento de resgate anti-hipertensivo censurados.
[4] Última observação (antes de resgate glicêmico) (LOCF).
* valor de p <0,0001 para não inferioridade, e valor de p = 0,0153 para superioridade
** valor de p <0,0001

Estudo de empagliflozina duas vezes ao dia versus uma vez ao dia como associação à terapia com metformina[8]
A eficácia e a segurança de empagliflozina duas vezes ao dia versus uma vez ao dia (dose diária total de 10 mg e 25 mg) como terapia adicional em pacientes com controle glicêmico insuficiente com metformina em monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 16 semanas de duração. Todos os tratamentos com empagliflozina resultaram em redução significativa da HbA1c a partir do valor basal (média de 7,8%) após 16 semanas de tratamento, em comparação com placebo. Regimes de dose de empagliflozina duas vezes ao dia levaram a reduções comparáveis na HbA1c versus regimes de dose de uma vez ao dia, com uma diferença nas reduções de HbA1c basal até a semana 16 entre os tratamentos de -0,02% (IC 95% -0,16, 0,13) para empagliflozina 5 mg duas vezes ao dia vs. 10 mg uma vez ao dia, e -0,11% (IC 95% -0,26, 0,03) para empagliflozina 12,5 mg duas vezes ao dia vs. 25 mg uma vez ao dia.

Glicemia pós-prandial de 2 horas
Tratamento com empagliflozina em associação à terapia com metformina ou metformina mais sulfonilureia resultou em melhora clinicamente significativa da glicemia pós-prandial de 2 horas (teste de tolerância à refeição) em 24 semanas (associação à metformina: placebo (n=57) +5,9 mg/dL, empagliflozina 10 mg -46,0 mg/dL (n=52), empagliflozina 25 mg (n=58) -44,6 mg/dL; adição 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 ≥ 9%
Em uma análise pré-especificada de sujeitos com HbA1c basal ≥9,0%, o tratamento com empagliflozina 10 mg ou 25 mg, em associação à terapia com metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c na semana 24 (média ajustada de redução a partir do valor basal de -1,49% com empagliflozina 25 mg, -1,40% com empagliflozina 10 mg e -0,44% com placebo).

Parâmetros laboratoriais
- Aumento do hematócrito

Em uma análise de segurança agrupada de todos os estudos com tratamento de base com metformina, as alterações médias a partir do basal do hematócrito foram de 3,6% e 4,0% para empagliflozina 10 mg e 25 mg, respectivamente, em comparação com 0% para o placebo.
- Aumento dos lipídios séricos

Em uma análise de segurança agrupada de todos os estudos com tratamento de base com metformina, a porcentagem média aumentou a partir do basal para empagliflozina 10 mg e 25 mg *versus* placebo, e foram, respectivamente, colesterol total 5,0% e 5,2% *versus* 3,7%; colesterol-HDL 4,6% e 2,7% *versus* -0,5%; colesterol-LDL 9,1% e 8,7% *versus* 7,8%; triglicerídeos 5,4% e 10,8% *versus* 12,1%.

Referências bibliográficas:

1. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, 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;37:1650–1659. (U12-1518-01)

2. Merker L, Häring HU, Christiansen AV, et al. EMPA-REG EXTEND MET investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. Diabet Med 2015;32(12):1555–67. (c02155992)
3. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(10):1718-28 (c02661969)
4. Haering HU, Merker L, Christiansen AV, et al. EMPA-REG EXTEND METSU investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2015;110(1):82–90 (c02155992).
5. Defronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care. 2015;38(3):384-93 (U13-2755-01)
6. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. Diabetes Care. 2017 Feb;40(2):201-9 (c02820144-01)
7. Ridderstråle 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;2:691–700. (U13-2868-01)
8. Ross S, Thamer C, Cescutti J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(7):699-702. (c02092828-02)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Mecanismo de Ação

Empagliflozina
Empagliflozina é um inibidor competitivo 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 SGLT-1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC50 de 6.278 nM), que é responsável pela reabsorção de glicose no intestino. Além disso, a alta seletividade pode ser mostrada para outros transportadores de glicose (GLUTs) responsáveis pela homeostase de glicose em diferentes tecidos.

O SGLT-2 é altamente expresso no rim, enquanto a expressão em outros tecidos é ausente ou 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 DM2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e é contínua pelo intervalo de administração de 24 horas. A excreção urinária de glicose aumentada foi mantida no fim de um período de 4 semanas de tratamento, em média de aproximadamente 78 g/dia com 25 mg de empagliflozina uma vez ao dia. A excreção urinária de glicose aumentada resultou em uma imediata redução dos níveis plasmáticos de glicose em pacientes com DM2.

A empagliflozina melhora os níveis plasmáticos de glicose em jejum e pós-prandial.

O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função de células beta e da insulina, o que contribui para um baixo risco de hipoglicemia.

Percebeu-se uma melhora dos marcadores da função das células beta, incluindo o Modelo de Avaliação da Homeostase B (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 empagliflozina é acompanhada por diurese leve, a qual pode contribuir para a redução moderada e sustentada da pressão arterial.

Metformina
Metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicêmicos, em ambas as hiperglicemias de jejum e pós-prandial. Ela não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante. A metformina reduz a hiperinsulinemia basal e, em combinação com a insulina, reduz a demanda por insulina.
A metformina exerce o seu efeito anti-hiperglicêmico através de múltiplos mecanismos:
A metformina reduz a produção hepática de glicose.
A metformina facilita a captação e utilização periférica de glicose, em parte aumentando a ação da insulina.
A metformina altera o metabolismo da glicose no intestino: a captação a partir da circulação é aumentada e a absorção a partir dos alimentos é reduzida.
Mecanismos adicionais atribuídos ao intestino incluem um aumento na liberação do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e uma diminuição na reabsorção dos ácidos biliares. A metformina altera o microbioma intestinal.
A metformina pode melhorar o perfil lipídico de pessoas com hiperlipidemia.
Em estudos clínicos, o uso de metformina foi associado a um peso corporal estável ou perda modesta de peso. Alguns, mas não todos esses efeitos, ocorrem por meio da ativação da via da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e do eixo intestino-cérebro-fígado.

Farmacocinética

JARDIANCE DUO:
Resultados de estudos de bioequivalência realizados em pacientes saudáveis demonstraram que JARDIANCE DUO (empagliflozina/cloridrato de metformina), na forma de comprimidos combinados de 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg e 12,5 mg/1000 mg é bioequivalente às doses correspondentes de empagliflozina e metformina quando coadministrados em forma de comprimidos isolados. A administração de 12,5 mg de empagliflozina/1000 mg de metformina em estado alimentado resultou em 9% de diminuição da AUC (área sob a curva) e 28% de diminuição na $C_{máx}$ para empagliflozina quando comparado com o estado de jejum. Para metformina, a AUC diminuiu em 12% e a $C_{máx}$ diminuiu em 26% comparado ao estado de jejum. O efeito alimentar observado sobre a empagliflozina e metformina não é considerado clinicamente relevante. Porém, uma vez que se recomenda administrar a metformina junto às refeições, propõe-se também que JARDIANCE DUO seja administrado com alimentos.

Os dados a seguir são achados de estudos realizados com empagliflozina ou metformina individualmente.

Empagliflozina
Absorção: a farmacocinética da empagliflozina foi extensivamente caracterizada em voluntários saudáveis e pacientes com DM2. Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com as concentrações plasmáticas de pico ocorrendo em uma $t_{máx}$ mediana de 1,5 h após a dose. Depois disso, as concentrações plasmáticas reduziram de maneira bifásica, com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC plasmática média e a $C_{máx}$ no estado de equilíbrio foram de 1870 nmol·h/L e 259 nmol/L com empagliflozina 10 mg, e 4740 nmol·h/L e 687 nmol/L com empagliflozina 25 mg uma vez por dia, respectivamente. A exposição sistêmica da empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado de equilíbrio da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear em função do tempo. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários sadios e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

As farmacocinéticas da empagliflozina 5 mg duas vezes ao dia e da empagliflozina 10 mg uma vez ao dia foram comparadas em sujeitos sadios. A exposição global (AUCs) de empagliflozina por um período de 24 horas com 5 mg administrados duas vezes ao dia foi similar à exposição com 10 mg administrados uma vez ao

dia. Como esperado, empagliflozina 5 mg administrada duas vezes ao dia, comparada com empagliflozina 10 mg uma vez ao dia, resultou em $C_{máx}$ menor e concentrações plasmáticas de vale de empagliflozina ($C_{mín}$) maiores.

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 $C_{máx}$ diminuiu em aproximadamente 37%, em relação ao estado de jejum. O efeito observado do alimento na farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição: o volume de distribuição aparente em estado de equilíbrio foi estimado em 73,8 L, com base em uma análise de farmacocinética na população. Após a administração de uma solução oral de empagliflozina-[^{14}C] em indivíduos sadios, a presença em hemácias foi de aproximadamente 36,8% e a ligação a 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-glicuronídeo). 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 da empagliflozina em humanos seja a glicuronidação pelas uridinas 5'-difosfo-glicuronosiltransferases, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7.

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

Metformina

Absorção: após uma dose oral de metformina o $T_{máx}$ é atingido em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de cloridrato de metformina de 500 mg ou 850 mg é aproximadamente 50-60% em sujeitos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes é de 20-30%.

Após administração oral, a absorção de cloridrato de metformina é saturável e incompleta. Supõe-se que a farmacocinética de absorção do cloridrato de metformina seja não linear.

Nas doses e esquemas de administração recomendados de cloridrato de metformina, concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio são atingidas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente menores que 1 µg/mL. Em estudos clínicos controlados, níveis plasmáticos máximos de cloridrato de metformina ($C_{máx}$) não excederam 5 µg/mL, mesmo em doses máximas.

O alimento diminui a extensão e atrasa levemente a absorção do cloridrato de metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, um pico de concentração 40% menor, foram observados uma redução de 25% na AUC e um prolongamento de 35 minutos no tempo para o pico plasmático. A relevância clínica dessas alterações é desconhecida.

Distribuição: a ligação à proteína plasmática é desprezível. O cloridrato de metformina se deposita nos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos provavelmente representam um compartimento de distribuição secundário. O volume médio de distribuição (Vd) varia entre 63-276 L.

Biotransformação: o cloridrato de metformina é excretado inalterado na urina. Nenhum metabólito foi identificado em humanos.

Eliminação: a depuração renal do cloridrato de metformina é >400 mL/min, indicando que cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida terminal aparente de eliminação é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal está prejudicada, a depuração renal é diminuída em proporção àquela da creatinina e, portanto, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando a níveis aumentados de cloridrato de metformina no plasma.

Populações específicas

Insuficiência renal: empagliflozina: em pacientes com insuficiência renal leve (TFGe: 60 - <90 mL/min/1,73 m^2), moderada (TFGe: 30 - <60 mL/min/1,73 m^2), grave (TFGe: <30 mL/min/1,73 m^2) e pacientes com falência renal/doença renal terminal, a AUC de empagliflozina aumentou em aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respectivamente, em comparação com pacientes com função renal normal. Os níveis de pico plasmáticos da empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com insuficiência renal moderada e com insuficiência renal/doença renal terminal em comparação com pacientes com função renal normal. Os níveis de pico plasmáticos da 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**.**

Insuficiência hepática: em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a $C_{máx}$ em cerca de 4%, 23% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Índice de Massa Corporal (IMC): o índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise de farmacocinética da população.

Gênero: o gênero não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise de farmacocinética da população.

Etnia: com base na análise de farmacocinética da população, AUC foi estimada em 13,5% maior em pacientes asiáticos com um IMC de 25 kg/m^2 em comparação aos pacientes não asiáticos com um IMC de 25 kg/m^2.

Pacientes Idosos: a idade não teve um impacto clinicamente significativo sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise de farmacocinética da população. Devido a potencial redução da função renal destes pacientes, a farmacocinética da metformina pode sofrer alterações.

Pacientes Pediátricos: Não existem dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia de JARDIANCE DUO em crianças e adolescentes de 0 aos 18 anos de idade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

JARDIANCE DUO é contraindicado em pacientes com:
• Hipersensibilidade à empagliflozina e/ou à metformina, ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
• Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tais como acidose lática, cetoacidose diabética);
• Pré-coma diabético;
• Insuficiência renal grave (depuração de creatinina [CrCl] < 30 mL/min ou taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 mL/min/1,73 m^2), e em condições agudas com potencial para alterar a função renal como desidratação, infecção grave, choque e administração intravascular de contrastes iodados;
• Doenças que possam causar hipóxia tecidual (especialmente doenças agudas ou agravo da doença crônica), tais como: insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, infarto do miocárdio recente, choque;
• Insuficiência hepática, intoxicação aguda por álcool, alcoolismo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

JARDIANCE DUO não deve ser utilizado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

Cetoacidose diabética
Casos de cetoacidose diabética (CAD), uma condição grave com risco de morte e com necessidade de hospitalização urgente, foram relatados em pacientes tratados com empagliflozina, incluindo casos fatais. Em um número de casos relatados, a apresentação desta condição foi atípica com valores de glicemia discretamente aumentados, abaixo de 250 mg/dL.
O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado nos casos de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal ou sonolência.
Os pacientes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose caso estes sintomas ocorram, independentemente do nível de glicemia. Se houver suspeita de cetoacidose, o tratamento com JARDIANCE DUO deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado e tratamento imediato deve ser instituído.
A cetoacidose diabética e a glicosúria podem persistir após a suspensão do medicamento JARDIANCE DUO, ou seja, podem durar mais do que as 5 meias-vidas plasmáticas esperadas de empagliflozina (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética. Há relatos de excreção urinária de glicose por três dias após a descontinuação do medicamento JARDIANCE DUO. 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).

Os pacientes que podem estar sob risco maior de cetoacidose diabética enquanto estiverem tomando JARDIANCE DUO incluem aqueles sob uma dieta com restrição de carboidratos (visto que esta 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, histórico 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 histórico de cetoacidose. JARDIANCE DUO deve ser usado com precaução nestes pacientes. Deve-se ter cautela ao reduzir a dose de insulina. Em pacientes tratados com JARDIANCE DUO deve-se considerar monitoramento da cetoacidose e interrupção temporária de JARDIANCE DUO 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 JARDIANCE DUO tenha sido interrompido.

Acidose lática
A acidose lática, uma complicação metabólica muito rara, porém grave, que ocorre com maior frequência com o agravamento agudo da função renal, doença cardiorrespiratória ou sepse. O acúmulo de metformina ocorre com o agravamento agudo da função renal e aumenta o risco de acidose lática.
No caso de desidratação (diarreia grave ou vômito, febre ou redução da ingestão de líquidos), JARDIANCE DUO deve ser temporariamente descontinuado e é recomendado o contato com um profissional de saúde.
Medicamentos que podem prejudicar a função renal (como os anti-hipertensivos, diuréticos e os anti-inflamatórios não esteroides) devem ser introduzidos com precaução em pacientes tratados com metformina.
Outros fatores de risco para acidose lática são: consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, controle inadequado do diabetes, cetose, jejum prolongado e quaisquer condições associadas à hipóxia, bem como a utilização concomitante de medicamentos que podem causar acidose lática (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Pacientes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose lática.
A acidose lática é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal, cãibras musculares, astenia e hipotermia seguida por coma. No caso de sintomas suspeitos, o paciente deve parar de tomar JARDIANCE DUO e procurar atendimento médico imediatamente.
Os achados de diagnósticos laboratoriais são pH sanguíneo reduzido (<7,35), aumento dos níveis plasmáticos de lactato (>5 mmol/L), e aumento no intervalo aniônico (ânion gap) e na razão lactato/piruvato.

Pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas
Não é recomendado o uso de metformina em pacientes com doenças mitocondriais conhecidas, como Encefalopatia Mitocondrial com Acidose Lática e Episódios Similares a Acidente Vascular Cerebral (Síndrome de MELAS) e diabetes e surdez de herança materna (MIDD), devido ao risco de exacerbação da acidose lática e de complicações neurológicas que podem levar ao agravamento da doença.

Em caso de sinais e sintomas sugestivos de síndrome de MELAS ou MIDD após a ingestão de metformina, o tratamento com JARDIANCE DUO deve ser imediatamente interrompido e uma avaliação diagnóstica ser prontamente realizada.

Administração de contraste à base de iodo
A administração intravascular de meios de contraste iodados durante exames radiodiagnósticos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir acúmulo de metformina e ocasionar acidose lática. Desta forma, o JARDIANCE DUO deve ser descontinuado 48 horas antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45 mL/min/1,73 m^2 para administração intravenosa, ou em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73 m^2 para administração intra-arterial. A retomada do uso da metformina não deve se dar antes de 48 horas e somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente. Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias eletivas de grande porte, com a retomada do uso não devendo se dar antes de 48 horas, ocorrendo somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

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 morte, em pacientes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores de SGLT-2, incluindo a empagliflozina. Casos graves incluíram hospitalização, cirurgias múltiplas e óbito.
Pacientes tratados com JARDIANCE DUO 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 JARDIANCE DUO deve ser descontinuado e tratamento imediato deve ser iniciado (incluindo antibióticos de amplo espectro e desbridamento cirúrgico, se necessário).

Função renal
Devido ao mecanismo de ação, a eficácia da empagliflozina depende da função renal.
JARDIANCE DUO é contraindicado em pacientes com taxa de filtração glomerular <30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuado na presença de condições que alterem a função renal (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Monitoramento da função renal
A avaliação da função renal é recomendada da seguinte forma:
- Antes do início e periodicamente durante o tratamento com JARDIANCE DUO, isto é, pelo menos uma vez ao ano (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USO).
- Antes do iniciar o tratamento com qualquer medicamento concomitante que possa ter impacto negativo sobre a função renal.

Função cardíaca
Pacientes com insuficiência cardíaca têm risco aumentado de hipóxia e prejuízo renal. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, JARDIANCE DUO pode ser utilizado com monitorização regular da função cardíaca e renal.
Para pacientes com insuficiência cardíaca aguda e instável, JARDIANCE DUO é contraindicado devido à metformina.

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

Pacientes idosos
O efeito da empagliflozina na excreção urinária de glicose está associado à diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação. Pacientes com idade igual ou superior a 75 anos podem apresentar risco aumentado de depleção de volume. Portanto, JARDIANCE DUO deve ser prescrito com cautela a estes pacientes e deve-se dar atenção especial à ingestão de líquidos em caso de uso concomitante de medicamentos que possam levar à depleção de volume (por exemplo, diuréticos, inibidores da ECA). A experiência terapêutica em pacientes com

85 anos de idade ou mais é limitada. O início da terapia com JARDIANCE DUO nesta população não é recomendado.
Uma vez que a metformina é excretada pelos rins, e pacientes idosos apresentam maior propensão à redução da função renal, pacientes idosos em uso de JARDIANCE DUO devem ter sua função renal monitorada regularmente.

Uso em pacientes com risco de depleção de volume
Com base no mecanismo de ação dos inibidores de SGLT-2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode levar a uma modesta redução na pressão arterial. Portanto, recomenda-se precaução em pacientes para os quais uma queda na pressão arterial induzida pela empagliflozina pode representar um risco, como pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou pacientes com 75 anos de idade ou mais.
Em caso de condições que podem levar à perda de fluidos (ex. doença gastrointestinal), recomenda-se um cuidadoso monitoramento do estado volêmico (ex. 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 JARDIANCE DUO deve ser considerada até que a perda de fluidos seja corrigida.

Infeções do trato urinário
Nos estudos agrupados, duplo-cego, controlados por placebo de 18 a 24 semanas de duração, a frequência global de infecção do trato urinário relatada como um evento adverso foi maior em pacientes tratados com empagliflozina 10 mg e metformina em comparação a pacientes tratados com placebo e metformina ou empagliflozina 25 mg e metformina. Foram relatados casos pós-comercialização de infecções do trato urinário complicadas incluindo pielonefrite e urosepse em pacientes tratados com empagliflozina. A interrupção temporária do tratamento deve ser considerada em pacientes com infecções complicadas do trato urinário.

Aumento do hematócrito
Foi observado aumento de hematócritos no tratamento com empagliflozina (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Os pacientes com aumento acentuado de hematócrito devem ser monitorados e investigados para detectar eventual doença hematológica subjacente.

Cirurgia
JARDIANCE DUO deve ser descontinuado no momento de cirurgias com anestesia geral, espinhal ou epidural. A terapia não pode ser reiniciada antes de 48 horas após a cirurgia ou reinício da alimentação, e desde que a função renal tenha sido reavaliada e se encontre estável.

Vitamina B12
O risco de baixos níveis de vitamina B12 aumenta com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento, e/ou em pacientes com fatores de riscos conhecidos por causar deficiência de vitamina B12. Em caso de suspeita de deficiência de vitamina B12 (como anemia ou neuropatia), os níveis séricos de vitamina B12 devem ser monitorados. Monitoramentos periódicos dos níveis de vitamina B12 podem ser necessários em pacientes com fatores de risco para deficiência de vitamina B12. A terapia com metformina deve ser continuada pelo tempo que for tolerada e não contraindicada, e tratamento corretivo apropriado para deficiência de vitamina B12 deve ser fornecido em linha com as diretrizes clínicas vigentes.

Uso em populações específicas

Gravidez, Lactação e Fertilidade
Fertilidade
Não foram conduzidos estudos sobre o efeito na fertilidade humana com JARDIANCE DUO ou suas substâncias ativas isoladas.
Estudos em animais com as substâncias ativas isoladas não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à fertilidade.

Gravidez

Há dados limitados do uso de JARDIANCE DUO ou suas substâncias ativas individuais em gestantes. Estudos em animais demonstraram que a empagliflozina atravessa a placenta durante o final da gestação em extensão muito limitada. Apesar dos estudos pré-clínicos com empagliflozina não indicarem efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no desenvolvimento embrionário inicial, foram observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal. Estudos em animais com a associação de empagliflozina e metformina e metformina isolada mostraram toxicidade reprodutiva apenas em doses mais altas de metformina. Uma quantidade limitada de dados sugere que o uso de metformina em mulheres grávidas não está associado a um risco aumentado de malformações congênitas.
Recomenda-se que a paciente não seja tratada com JARDIANCE DUO se planeja engravidar e durante a gestação, devendo ser utilizada outra alternativa terapêutica para controlar os níveis glicêmicos, sendo preferível o uso de insulina para manter os níveis de glicose no sangue o mais próximo possível do normal, a fim de reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais de glicose no sangue.

JARDIANCE DUO está classificado na categoria de risco C na gravidez. Os estudos em animais revelaram riscos, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
A metformina é excretada no leite materno. Não foi observado nenhum efeito adverso em recém-nascidos ou lactentes. Não se sabe se a empagliflozina é excretada no leite materno.
Dados pré-clínicos disponíveis em animais demonstraram a excreção de empagliflozina no leite. Não se pode excluir o risco a recém-nascidos ou bebês humanos. Recomenda-se descontinuar a amamentação durante o tratamento com JARDIANCE DUO.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Corantes
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Empagliflozina

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

Interações com testes laboratoriais
Interferência com teste de 1,5-anidroglucitol (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 da SGLT-2. Utilizar métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

Análises laboratoriais da urina: Devido ao seu mecanismo de ação, os pacientes tratados com JARDIANCE DUO obterão um resultado positivo para glicose na urina.

Interações farmacocinéticas

- Lítio: o uso concomitante de inibidores da SGLT2, 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 medicamentosas: a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas de CYP450. Os dados *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pelas uridinas 5'-difosfo- glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9. A empagliflozina não inibe UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, ou UGT2B7. Em doses terapêuticas, o potencial da empagliflozina em inibir ou inativar reversivelmente as principais isoformas do CYP450 ou UGT é remota. Interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas de CYP450 e UGT com empagliflozina e substratos destas enzimas administrados concomitantemente 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 substrato da glicoproteína-P. A empagliflozina é um substrato dos transportadores humanos de captação OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não de OAT1 e OCT2. A empagliflozina não inibe nenhum destes transportadores humanos de captação em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes e, como tal, consideram-se improváveis as interações medicamentosas com substratos destes transportadores de captação.

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

  A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem coadministração de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril e sinvastatina em voluntários sadios e com ou sem coadministração de torasemida e hidroclorotiazida em pacientes com DM2. Observou-se aumentos na exposição total (AUC) da empagliflozina após a coadministração com genfibrozila (59%), rifampicina (35%) ou probenecida (53%). Essas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

  A empagliflozina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, digoxina, ramipril, sinvastatina, hidroclorotiazida, torasemida e contraceptivos orais, quando coadministrados em voluntários sadios.

Metformina

Não é recomendado o uso concomitante de metformina com:

- Álcool: a intoxicação com álcool está associada a um aumento do risco de acidose lática, especialmente nos casos de jejum, desnutrição ou insuficiência hepática.

- Contrastes à base de iodo: a metformina deve ser descontinuada 48 horas antes do procedimento de imagem e a retomada não deve se dar antes de 48 horas e somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Combinação que requer precaução para utilização: alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode causar um aumento do risco de acidose lática, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), inibidores da ECA,

antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. Ao iniciar ou utilizar tais produtos em combinação com metformina, é necessário um monitoramento rigoroso da função renal.

- Transportadores de Cátions Orgânicos (OCT): a metformina é um substrato para os transportadores OCT1 e OCT2. A coadministração de metformina com:

  - Inibidores de OCT1 (como o verapamil) pode reduzir a eficácia da metformina.
  - Indutores de OCT1 (como a rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina.
  - Inibidores de OCT2 (como a cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vendetanibe, isavuconazol) podem diminuir a eliminação renal de metformina e, assim, levar a um aumento da concentração de metformina no plasma sanguíneo.
  - Inibidores de OCT1 e OCT2 (como o crizotinibe e olaparibe) podem alterar a eficácia e a eliminação renal de metformina.

Recomenda-se precaução, especialmente em pacientes com insuficiência renal, uma vez que a coadministração dessas substâncias com metformina pode aumentar a concentração da metformina no plasma. Se necessário, deve-se considerar o ajuste de dose da metformina uma vez que os inibidores/indutores de OCT podem alterar a eficácia da metformina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). O prazo de validade de JARDIANCE DUO é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de JARDIANCE DUO 12,5/850 mg são branco rosados, ovais e biconvexos, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “S12” em uma face e “850” na outra.
Os comprimidos revestidos de JARDIANCE DUO 12,5/1000 mg são roxo acastanhado escuros, ovais e biconvexos, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “S12” em uma face e “1000” na outra.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
JARDIANCE DUO deve ser administrado junto com as refeições para reduzir efeitos gastrointestinais indesejados associados com a metformina.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Adultos com função renal normal (TFGe ≥90 ml/min)
A dose recomendada de JARDIANCE DUO é de 1 comprimido, duas vezes ao dia.
A dose deve ser individualizada com base no regime de tratamento, efetividade e tolerabilidade do paciente. A dose diária máxima recomendada de JARDIANCE DUO é de 25 mg de empagliflozina e 2000 mg de metformina.

- Em pacientes não adequadamente controlados com metformina isoladamente ou em associação com outros anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina, a dose inicial recomendada de JARDIANCE DUO deve ser de 5 mg de empagliflozina duas vezes ao dia (dose total diária de 10 mg) e a dose de metformina deve permanecer similar à dose já adotada pelo paciente. Em pacientes que toleram a dose diária inicial de 10 mg de empagliflozina, a dose pode ser aumentada para uma dose diária total de 25 mg de empagliflozina.

- Pacientes já tratados com empagliflozina devem continuar a tomar a mesma dose diária de empagliflozina.

- Pacientes que mudam de tratamento com comprimidos separados de empagliflozina e metformina para JARDIANCE DUO devem receber a mesma dose diária de empagliflozina e metformina já administrada ou a dose terapêutica adequada mais próxima de metformina.

Quando JARDIANCE DUO é usado em associação com sulfonilureia e/ou insulina, uma redução da dose de sulfonilureia e/ou insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia.

Pacientes com insuficiência renal
Não é recomendado o ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve.
Deve-se monitorar a taxa de filtração glomerular (TFG) antes de iniciar o tratamento com medicamentos contendo metformina e, depois, pelo menos uma vez ao ano.

A metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m^2) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose lática e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg.

Caso a concentração adequada de JARDIANCE DUO não esteja disponível, deve-se administrar as substâncias separadamente ao invés da apresentação em dose fixa combinada.

Devido à presença da metformina, a função renal deve ser rigorosamente monitorada:
- a cada 3-6 meses em pacientes idosos e pacientes com risco aumentado de progressão da insuficiência renal (depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73 m^2);
- e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73 m^2.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73 m^2 respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73 m^2 respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.

Pacientes com comprometimento hepático
Este medicamento é contraindicado para pacientes com comprometimento hepático (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Pacientes idosos
Devido ao seu mecanismo de ação, a redução da função renal resultará em diminuição da eficácia glicêmica da empagliflozina. Como a metformina é excretada pelos rins e pacientes idosos apresentam maior probabilidade de redução da função renal, JARDIANCE DUO deve ser utilizado com cautela nesses pacientes. O monitoramento da função renal é necessário para auxiliar na prevenção da acidose lática associada à metformina, particularmente em pacientes idosos. Em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos, deve ser considerado um risco aumentado de depleção de volume (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A experiência terapêutica em pacientes com 85 anos de idade ou mais é limitada. O início do uso de JARDIANCE DUO nesta população não é recomendado.

População pediátrica
A segurança e eficácia de JARDIANCE DUO em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. JARDIANCE DUO não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Esquecimento de dose
Em caso de esquecimento da dose, esta deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. Uma dose dupla não deve ser ingerida no mesmo dia. Nesse caso, a dose perdida deve ser pulada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de empagliflozina associada à metformina foi avaliada em um total de 12.245 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, dos quais 8.199 pacientes foram tratados tanto com empagliflozina mais metformina apenas, ou associadas à sulfonilureia, pioglitazona, inibidores de DPP-4 ou insulina. Nesses estudos, 2.910 pacientes receberam tratamento com empagliflozina 10 mg associada à metformina e 3.699 pacientes foram tratados com empagliflozina 25 mg associada à metformina por pelo menos 24 semanas, e 2.151 ou 2.807 pacientes por pelo menos 76 semanas.
O perfil de segurança global da empagliflozina com metformina nos pacientes incluídos no estudo EMPA-REG OUTCOME® foi comparável ao perfil de segurança previamente conhecido.
Estudos duplo-cegos e controlados por placebo de 18 a 24 semanas de exposição incluíram 3.456 pacientes, dos quais 1.271 foram tratados com empagliflozina 10 mg associada à metformina, e 1.259 com empagliflozina 25 mg associada à metformina.
O evento adverso mais frequentemente relatado nos estudos clínicos foi hipoglicemia, que dependeu do tipo de terapia de base usada no respectivo estudo.
Nenhuma reação adversa adicional foi identificada em estudos clínicos com empagliflozina associada à metformina, em comparação as reações adversas das substâncias ativas isoladas.
Classificação das reações adversas por frequência, relatadas em pacientes que receberam empagliflozina em monoterapia ou em associação com metformina em estudos duplo-cegos e controlados por placebo por até 24 semanas (independente da avaliação de causalidade pelo investigador) e reações adversas derivadas da experiência pós-comercialização com empagliflozina em monoterapia ou em associação com metformina:

Reação muito comum (≥ 1/10): náusea[3], vômito[3], diarreia[3], dor abdominal[3], perda de apetite[3]; hipoglicemia (quando usado em associação à sulfonilureia ou insulina)[1].
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais[1,2], infecção do trato urinário[1,2] (incluindo pielonefrite e urosepse)[6], micção aumentada[1,2], distúrbio do paladar[3], sede[2], aumento dos lipídios séricos[2,7], reações alérgicas na pele (por exemplo, rash[6], urticária[3,6] e eritema[3]), constipação, diminuição/deficiência de vitamina B12[3].
Reação incomum (≥1/1000 e < 1/100): prurido[2,3], hipovolemia[1,2], disúria[2], aumento de creatinina sérica[1], diminuição da taxa de filtração glomerular[1] e hematócrito aumentado[2,6] .
Reação muito rara (< 1/10.000): anormalidades em testes de função hepática[3], hepatite[3], acidose lática[3].
Reação com frequência desconhecida: angioedema[2,5], cetoacidose[3], fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)[2,5].

[1]para informação adicional veja subseções abaixo.

[2]identificado a partir da monoterapia com empagliflozina

[3]identificado para a metformina

[4]sintomas gastrointestinais como náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda do apetite ocorre mais frequentemente durante o início da terapia e se resolve espontaneamente na maioria dos casos.

[5]identificado a partir de experiência pós-comercialização.

[6]para informação adicional veja seção de resultados de eficácia.

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

Hipoglicemia
A frequência de hipoglicemia foi dependente da terapia de base nos respectivos estudos e foi semelhante ao placebo para empagliflozina em associação à metformina e em associação à pioglitazona com ou sem metformina, e em associação à linagliptina + metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia aumentou em pacientes tratados com empagliflozina em comparação com o placebo, quando administrada em associação à metformina e sulfonilureia e em associação à insulina com ou sem metformina e sulfonilureia.

Hipoglicemia grave (eventos que requerem assistência)
A frequência global de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi baixa (<1%) e similar para o tratamento com empagliflozina e com placebo mais tratamento de base com metformina. A frequência da hipoglicemia grave depende da terapia de base utilizada nos estudos.

Tabela 8 Frequência de pacientes com episódios de hipoglicemia confirmada por estudo clínico e indicação (1245.19, 1245.23 (met), 1245.23 (met + SU), 1245.33, 1.245.49, 1276.1 e 1276.10, 1275.9 e 1245.25 – Conjunto Tratado[1])

Grupo de Tratamento	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
Em combinação com metformina (1245,23 (met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Total confirmado (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Eventos maiores (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina + sulfonilureia (1245,23 (met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Total confirmado (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Eventos maiores (%)	0%	0%	0%
Em combinação com pioglitazona +/- metformina (1245,19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Total confirmado (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Eventos maiores (%)	0%	0%	0%
Em combinação com insulina basal +/- metformina +/- sulfonilureia (1245,33) (18 semanas[2]/78 semanas)			
N	170	169	155
Total confirmado (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Eventos maiores (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
Em combinação com insulina em múltiplas doses +/- metformina (1245,49) (18 semanas[2]/52 semanas)			
N	188	186	189
Total confirmado (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Eventos maiores (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
empagliflozina BID versus QD em associação à metformina (1276,10) (16 semanas)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	107	439	437
Total confirmado (%)	0,9%	0,5%	0,2%
Eventos maiores (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina em pacientes virgens de tratamento (1276,1[3]) (24 semanas)			
	Met 500/1000 mg BID	Empa 10/25 mg QD	Empa (5/12.5 mg) + Met (500/1000 mg) BID
N	341	339	680
Total confirmado (%)	0,6%	0,6%	1,0%
Eventos maiores (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina e linagliptina (1275,9) (24 semanas)[4]			
N	110	112	110
Total confirmado (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Eventos maiores (%)	0%	0%	0,9%
Estudo EMPA-REG OUTCOME® (1245,25)			

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	2.333	2.345	2.342
Total confirmado (%)	27,9%	28%	27,6%
Eventos maiores (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glicemia ≤70 mL/dL ou necessidade de assistência
Eventos maiores: assistência necessária
[1] ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo
[2] A dose de insulina como medicação base era para ser estável durante as primeiras 18 semanas
[3] Oito grupos de tratamento: 4 tratamentos de combinação de empagliflozin (5 mg ou 12,5 mg BID) e metformina (500 ou 1000 mg BID) e o tratamento com as substâncias ativas isoladas de empagliflozin (10 mg ou 25 mg QD) e metformina (500 mg ou 1000 mg BID).
[4] Associação em dose fixa de empagliflozina e linagliptina 5 mg com metformina como tratamento base.

Infecção no trato urinário
A frequência global de eventos adversos de infecção do trato urinário foi maior em pacientes tratados com empagliflozina 10 mg mais metformina (8,8%) em comparação com empagliflozina 25 mg mais metformina (6,6%) ou placebo mais metformina (7,8%). Da mesma maneira com que ocorreu com o placebo, a infecção do trato urinário foi relatada mais frequentemente em pacientes com um histórico de infecções do trato urinário crônico ou recorrente também com o tratamento com empagliflozina mais metformina. A intensidade das infecções do trato urinário foi similar ao placebo. Eventos de infecção do trato urinário foram relatados mais frequentemente com o tratamento com empagliflozina 10 mg mais metformina em comparação ao placebo em pacientes do gênero feminino, mas isso não ocorreu com o tratamento com empagliflozina 25 mg mais metformina. As frequências de infecções do trato urinário foram baixas em pacientes do sexo masculino e foram equilibradas entre os grupos de tratamento.

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais
Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais foram relatadas mais frequentemente com o tratamento com empagliflozina 10 mg mais metformina (4,0%) e empagliflozina 25 mg mais metformina (3,9%), em comparação ao tratamento com placebo mais metformina (1,3%). Tais infecções foram relatadas mais frequentemente com o tratamento com empagliflozina mais metformina em comparação ao placebo em pacientes do sexo feminino, sendo que a diferença na frequência foi menos pronunciada em pacientes do sexo masculino. As infecções do trato genital foram de intensidade leve e moderada e nenhuma foi de intensidade grave.
Casos de fimose/fimose adquirida foram reportados concomitantemente com infecções genitais.

Aumento na micção
Como esperado pelo seu mecanismo de ação, micção aumentada (incluindo poliaciúria, poliúria, noctúria) foi observada em maiores frequências em pacientes tratados com empagliflozina 10 mg mais metformina (3,0%) e empagliflozina 25 mg mais metformina (2.9%) em comparação a placebo mais metformina (1,4%). A micção aumentada foi, na maioria, de intensidade leve a moderada. A frequência da noctúria relatada foi comparável entre placebo e empagliflozina, ambos com o tratamento de base com metformina.

Hipovolemia
A frequência global de hipovolemia [incluindo pressão arterial (ambulatorial) diminuída, pressão arterial sistólica diminuída, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope] foi baixa e comparável ao placebo (empagliflozina 10 mg mais metformina: 0,6%; empagliflozina 25 mg mais metformina: 0,3%; e placebo mais empagliflozina: 0,1%. 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 de idade, eventos de hipovolemia foram relatados em um único paciente tratado com empagliflozina 25 mg associada à metformina.

Aumento de creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular
No geral, a frequência de pacientes com aumento da creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular foi semelhante entre empagliflozina e placebo em associação com metformina (aumento de creatinina sérica: 0,5% para empagliflozina 10 mg, 0,1% para empagliflozina 25 mg, 0,4% para placebo; diminuição da taxa de filtração glomerular: 0,1% para empagliflozina 10 mg, 0% para empagliflozina 25 mg, 0,2% para placebo).

Nestes estudos duplo-cegos, controlados por placebo de até 24 semanas, aumentos transitórios iniciais de creatinina (alteração média a partir do valor basal após 12 semanas: 0,02 mg/dL para empagliflozina 10 mg, 0,02 mg/dL para empagliflozina 25 mg) e diminuições transitórias iniciais nas taxas de filtração glomerular estimadas (alteração média a partir do basal após 12 semanas: -1,46 mL/min/1,73m^2 para empagliflozina 10 mg, -2,05 mL/min/1,73m^2 para empagliflozina 25 mg) foram observados. Nos estudos de longa duração, estas alterações foram geralmente reversíveis durante o tratamento contínuo ou após a interrupção do medicamento. (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, figura 6, para o andamento da TFGe no estudo EMPA-REG OUTCOME®).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Durante estudos clínicos controlados em sujeitos saudáveis, doses únicas de até 800 mg de empagliflozina, equivalente a 32 vezes a dose diária recomendada, foram bem toleradas.
Hipoglicemia não foi observada com doses de cloridrato de metformina de até 85 g, embora acidose lática tenha ocorrido em tais circunstâncias. Alta superdosagem de cloridrato de metformina ou riscos concomitantes podem levar à acidose lática. Acidose lática é uma emergência médica que necessita de tratamento hospitalar.

Tratamento: no caso de uma superdose, o tratamento de suporte deve ser iniciado conforme apropriado ao estado clínico do paciente. O método mais eficiente de remover lactato e cloridrato de metformina é hemodiálise, enquanto que a remoção de empagliflozina por hemodiálise não foi estudada.

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

Registro: 1.0367.0178

Importado e Registrado por:
Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes - São Paulo – SP - CEP 04794-000
CNPJ: 60.831.658/0001-77

SAC 0800 701 6633

Produzido por:
Boehringer Ingelheim Promeco S.A de C.V.
Cidade do México, México

Venda sob prescrição

20-7356641/21-7388914/C26-02

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**
06/10/2026	--	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2025	0207590/25-7	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	15/09/2026	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	(12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60
			16/05/2025	0665587/25-2	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	15/09/2026			
25/11/2025	1530796/25-3	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2025	1530796/25-3	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	(12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60
16/05/2025	0665449/25-9	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2025	0665449/25-9	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	(12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60
12/02/2025	0200145/25-8	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2025	0200145/25-8	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	(12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60
19/12/2024	1738445/24-1	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2024	1738445/24-1	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	(12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60

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**
11/06/2024	0781614/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2024	0781614/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	(12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60
18/04/2023	0389886/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2023	0389886/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2023	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	(12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60
27/03/2023	0306348/23-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2015	0329819/15-1	1460 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	10/05/2022	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	(5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 850) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60 (12,5 + 1000) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 60