



## Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

### Declaração

Declaramos para os fins exigidos na legislação, conforme documentação registrada no SICAF, que a situação do fornecedor no momento é a seguinte:

#### Dados do Fornecedor

CNPJ: 29.614.830/0001-90 DUNS®: 917482731  
Razão Social: MEDITON FARMACEUTICA LTDA -  
Nome Fantasia: MEDITON FARMACEUTICA  
Situação do Fornecedor: Credenciado Data de Vencimento do Cadastro: 06/11/2025  
Natureza Jurídica: SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA  
MEI: Não  
Porte da Empresa: Demais

#### Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência: Consta  
Impedimento de Licitar: Nada Consta  
Ocorrências Impeditivas indiretas: Nada Consta  
Vínculo com "Serviço Público": Nada Consta

#### Níveis cadastrados:

Automática: a certidão foi obtida através de integração direta com o sistema emissor. Manual: a certidão foi inserida manualmente pelo fornecedor.

##### I - Credenciamento

##### II - Habilitação Jurídica

##### III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	20/12/2025	Automática
FGTS	Validade:	30/07/2025	Automática
Trabalhista ( <a href="http://www.tst.jus.br/certidao">http://www.tst.jus.br/certidao</a> )	Validade:	28/12/2025	Automática

##### IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	15/08/2025
Receita Municipal	Validade:	07/09/2025

##### V - Qualificação Técnica

##### VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: 30/06/2026



## Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

### Relatório de Ocorrências Ativas

#### Dados do Fornecedor

CNPJ: 29.614.830/0001-90 DUNS®: 917482731  
Razão Social: MEDITON FARMACEUTICA LTDA -  
Nome Fantasia: MEDITON FARMACEUTICA  
Situação do Fornecedor: Credenciado

#### Ocorrência 1:

Tipo Ocorrência: Advertência - Lei nº 8666/93, art. 87, inc. I  
UASG Sancionadora: 160150 - MEX-4 COMPANHIA ENGENHARIA CMB MEC/MS  
Data Aplicação: 30/11/2023  
Número do Processo: 64419.007393/2023 Número do Contrato: 2023NE000162  
Descrição/Justificativa: Conforme Processo Administrativo pela Portaria nº 049/2023 - Cmdo/4º Cia E Cmb Mec (EB: 64419.007393/2023-58), para apurar a inexecução total pelo fornecedor da 2023NE000162. Após tramitação processual, a empresa alegou que não tem condições de entregar o medicamento constante da nota de empenho citada devido alguns problemas pessoais e que a empresa assumiria total responsabilidade pelo não cumprimento das suas obrigações. Após decisão do comando, fica determinado a advertência da empresa DROGARIA BARRA LIMA LTDA - CNPJ 21.433.209/0001-19, conforme previsto no item 22.4.1. do Edital do PE 05/2022 - UASG 160150, em consonância com o previsto no Inc. I do Art. 87 da lei 8.666/93.

#### Ocorrência 2:

Tipo Ocorrência: Advertência - Lei nº 8666/93, art. 87, inc. I  
UASG Sancionadora: 771300 - CENTRO DE OBTENCAO DA MARINHA/RJ  
Data Aplicação: 13/08/2024  
Número do Processo: 70/2024  
Descrição/Justificativa: O CENTRO DE OBTENÇÃO DA MARINHA NO RIO DE JANEIRO, POR INTERMÉDIO DA PORTARIA Nº 90/2024, APLICOU A PENALIDADE DE ADVERTÊNCIA A ESTA EMPRESA VENCEDORA DO PROCESSO LICITATÓRIO Nº 84/2023, EM FACE DO INADIMPLEMENTO CONTRATUAL DA ORDEM DE COMPRA (OC) Nº 1159085.



## Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

### Relatório de Sócio / Administrador

#### Dados do Fornecedor

CNPJ: 29.614.830/0001-90 DUNS®: 917482731  
Razão Social: MEDITON FARMACEUTICA LTDA -  
Nome Fantasia: MEDITON FARMACEUTICA  
Situação do Fornecedor: Credenciado

#### Sócios / Administradores

##### Dados do Sócio/Administrador 1

CPF: 077.254.689-43 Participação Societária: 90,00%  
Nome: RODRIGO KIENEN  
Número do Documento: 04568148323 Órgão Expedidor: DETRAN  
Data de Expedição: 28/07/2023 Data de Nascimento: 19/05/1990  
Filiação Materna: MARIZA FATIMA PASTORELLO KIENEN  
Estado Civil: Casado(a)

##### Dados do Cônjuge/Companheiro(a)

Estrangeiro: Não CPF: 052.454.369-06  
Nome: GHESSICA ACKER KIENEN  
Carteira de Identidade: 94286433 Órgão Expedidor: SESP PR  
Data de Expedição: 30/11/2016

CEP: 85.504-742  
Endereço: RUA LEDUIR VIGANO, 541 - SAO LUIZ  
Município / UF: Pato Branco / Paraná  
Telefone: (46) 91070478  
E-mail: rodrigokienen@live.com

## Relatório de Sócio / Administrador

### Dados do Sócio/Administrador 2

---

CPF: 914.080.249-34 Participação Societária: 10,00%  
Nome: GIANNI CEZAR ZANELLA  
Número do Documento: 02657631707 Órgão Expedidor: DENTRAN  
Data de Expedição: 21/12/2022 Data de Nascimento: 08/12/1974  
Filiação Materna: ZELIA MARIA FAVERSANI ZANELLA  
Estado Civil: Casado(a)

#### Dados do Cônjuge/Companheiro(a)

Estrangeiro: Não CPF: 029.656.719-19  
Nome: FRANCINI LOTTERMANN DE BARROS ZANELLA  
Carteira de Identidade: 64634518 Órgão Expedidor: SESP PR  
Data de Expedição: 05/01/2018

CEP: 85.505-060  
Endereço: TRAVESSA PINHEIRO MACHADO, 25 - APTO 703 - LA SALLE  
Município / UF: Pato Branco / Paraná  
Telefone:  
E-mail: rodrigokienen@live.com





## Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

### Relatório de Empresas do Sócio / Administrador

#### Dados do Sócio / Administrador

CPF: 914.080.249-34  
Nome: GIANNI CEZAR ZANELLA

#### Fornecedores dos quais é sócio/administrador

CNPJ	Razão Social	Nome Fantasia	Participação Societária
29.614.830/0001-90	MEDITON FARMACEUTICA LTDA -	MEDITON FARMACEUTICA	10,00%



## Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

### Relatório de Empresas do Sócio / Administrador

#### Dados do Sócio / Administrador

CPF: 077.254.689-43  
Nome: RODRIGO KIENEN

#### Fornecedores dos quais é sócio/administrador

CNPJ	Razão Social	Nome Fantasia	Participação Societária
29.614.830/0001-90	MEDITON FARMACEUTICA LTDA -	MEDITON FARMACEUTICA	90,00%



## TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO

### Consulta Consolidada de Pessoa Jurídica

Este relatório tem por objetivo apresentar os resultados consolidados de consultas eletrônicas realizadas diretamente nos bancos de dados dos respectivos cadastros. A responsabilidade pela veracidade do resultado da consulta é do Órgão gestor de cada cadastro consultado. A informação relativa à razão social da Pessoa Jurídica é extraída do Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica, mantido pela Receita Federal do Brasil.

**Consulta realizada em:** 03/07/2025 15:00:24

#### Informações da Pessoa Jurídica:

Razão Social: **MEDITON FARMACEUTICA LTDA -**  
CNPJ: **29.614.830/0001-90**

#### Resultados da Consulta Eletrônica:

Órgão Gestor: **TCU**  
Cadastro: **Licitantes Inidôneos**  
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique [AQUI](#).

Órgão Gestor: **CNJ**  
Cadastro: **CNIA - Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade**  
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique [AQUI](#).

Órgão Gestor: **Portal da Transparência**  
Cadastro: **Cadastro Nacional de Empresas Inidôneas e Suspensas**  
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique [AQUI](#).

Órgão Gestor: **Portal da Transparência**  
Cadastro: **CNEP - Cadastro Nacional de Empresas Punidas**  
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique [AQUI](#).

Obs: A consulta consolidada de pessoa jurídica visa atender aos princípios de simplificação e racionalização de serviços públicos digitais. Fundamento legal: Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014, Lei nº 13.460, de 26 de junho de 2017, Lei nº 13.726, de 8 de outubro de 2018, Decreto nº 8.638 de 15, de janeiro de 2016.

A  
PREFEITURA DE NOVA FRIBURGO - RJ  
COMISSÃO PERMANENTE DE LICITAÇÕES

PREGÃO ELETRÔNICO Nº 90063/2025  
OBJETO: AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS.

ITEM	QUANT	DESCRIÇÃO	UNIDADE	REGISTRO M.S	MARCA	FABRICANTE	VALOR UNIT.	VALOR TOTAL
10	1.500	BECLOMETASONA (DIPROPIONATO DE)400MCG/ML- 2ML. SUSPENSÃO ESTÉRIL PARA AEROSOLTERAPIA	FLACONETE	1005800090078	CLENIL	CHIESI	R\$ 6,90	R\$ 10.350,00
34	21.600	EMPAGLIFOZINA 10MG	COMPRIMIDO	1036701720049	JARDIANCE	BOEHRINGER	R\$ 7,97	R\$ 172.152,00
44	500	FUROATO DE FLUCARTISONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL 100/25MCG - PÓ PARA INALAÇÃO - 30 DOSES	UNIDADE	1010702990021	RELVAR ELLIPTA	GSK	R\$ 166,90	R\$ 83.450,00
48	270	INSULINA HUMANA NPH SOL. INJ. 100 UI/ML. - 10 ML	FRASCO	1176600040021	NOVOLIN	NOVO NORDISK	R\$ 45,98	R\$ 12.414,60
61	63000	NICOTINA CONCENTRAÇÃO: LIBERAÇÃO DE 7MG EM 24 HORAS FORMA FARMACÉUTICA: ADESIVO TRANSDÉRMICO	UNIDADE	1348001060103	NIQUITIN	QUIFA	R\$ 10,11	R\$ 636.930,00
62	63000	NICOTINA CONCENTRAÇÃO: LIBERAÇÃO DE 14MG EM 24 HORAS FORMA FARMACÉUTICA: ADESIVO TRANSDÉRMICO.	UNIDADE	1348001060138	NIQUITIN	QUIFA	R\$ 10,58	R\$ 666.540,00
63	63.000	NICOTINA CONCENTRAÇÃO: LIBERAÇÃO DE 21MG EM 24 HORAS FORMA FARMACÉUTICA: ADESIVO TRANSDÉRMICO.	UNIDADE	1348001060162	NIQUITIN	QUIFA	R\$ 11,06	R\$ 696.780,00
68	720	CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO HIDRATADO 5G / SACHÊ DE PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	ENVELOPE	1161802820011	LOKELMA	ASTRAZENECA	R\$ 57,00	R\$ 41.040,00
81	1800	SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA 56,551 MG (EQUIVALENTE A 50 MG DE ÁCIDO ANIDRO LIVRE)	COMPRIMIDO	1006811410018	ENTRESTO	NOVARTIS	R\$ 5,71	R\$ 10.278,00
VALOR TOTAL PARA ESTA PROPOSTA							R\$	2.329.934,60
DOIS MILHÕES TREZENTOS E VINTE E NOVE MIL NOVECENTOS E TRINTA E QUATRO REAIS E SESSENTA CENTAVOS								

CONDIÇÕES GERAIS

VALIDADE DA PROPOSTA: 90 (NOVENTA) DIAS APÓS A ABERTURA.  
PRAZO PARA PAGAMENTO: NO PRAZO DE MÁXIMO DE 30 (TRINTA) DIAS ÚTEIS CONTADOS DA DATA DA ENTREGA TOTAL E ACEITE DO(S) PRODUTO(S).  
PRAZO PARA ENTREGA: EM ATÉ 20 (VINTE) DIAS APÓS O RECEBIMENTO DA NOTA DE EMPENHO.  
DADOS PARA PAGAMENTO: BANCO DO BRASIL -- AG. 0495-2 -- C/C 18547-7.  
PRODUTOS DE PROCEDENCIA NACIONAL.  
VALIDADE DOS PRODUTOS DE NO MÍNIMO 12 (DOZE) MESES, AINDA VIGENTE PARA PRODUTO.  
O PRAZO DE VALIDADE DA ATA DE REGISTRO DE PREÇOS SERA DE 12 (DOZE) MESES, CONTADOS DA DATA DE ASSINATURA.

RODRIGO KIENEN: 07725468943  
Assinado digitalmente por RODRIGO KIENEN:07725468943  
DN: C=BR, O=ICP-Brasil, OU=Secretaria da Receita Federal do Brasil - RFB, OU=RFB e-CPF A3, OU=AC SERASA RFB, OU=26718487000136, OU=PRESENCIAL, CN=RODRIGO KIENEN:07725468943  
Razão: Eu sou o autor deste documento  
Localização: sua localização de assinatura aqui  
Data: 2025.06.30 17:13:08-03'00'  
Foxit PDF Editor Versão: 11.2.1

MEDITON FARMACÉUTICA LTDA  
MEDITON FARMACEUTICA LTDA.  
CNPJ 29.614.830/0001-90  
RODRIGO KIENEN  
RG 8.851.049-6 SSP PR

MEDITON FARMACÉUTICA LTDA  
CNPJ: 29.614.830/0001-90  
ROD.BR 158, 4402 KM 532  
BORTOT - CEP 85.503-300  
PATO BRANCO - PR

Ao Órgão 985867 - PREFEITURA MUNICIPAL DE NOVA FRIBURGO - RJ. Pregão Eletrônico N° 900632025. Apresentamos nossa proposta de preços.

Item	Descrição	Unidade	Qtd	R\$ Unitário	Valor Total
10	BECLOMETASONA DIPROPIONATO 400 MCG <b>MARCA MODELO:</b> CLENIL/CHIESI <b>REGISTRO M.S:</b> 1005800090078	FLACONETE	1.500,00	6,9000	10.350,0000
34	EMPAGLIFLOZINA 10 MG <b>MARCA/MODELO:</b> JARDIANCE/BOEHRINGER <b>REGISTRO M.S:</b> 1036701720049	COMPRIMIDO	21.600,00	7,9700	172.152,0000
44	FLUTICASONA + VILANTEROL 100/25MCG <b>MARCA/MODELO:</b> RELVAR ELLIPTA /GSK <b>REGISTRO M.S:</b> 1010702990021	EMBALAGEM 30,00 DOSES	500,00	166,9000	83.450,0000
48	INSULINA HUMANA NPH 10 ML <b>MARCA/MODELO:</b> NOVOLIN/NOVO NORDISK <b>REGISTRO M.S:</b> 1176600040021	FRASCO 10,00 ML	270,00	45,9800	12.414,6000
61	NICOTINA 7MG <b>MARCA/MODELO:</b> NIQUITIN/QUIFA <b>REGISTRO M.S:</b> 1348001060103	UNIDADE	63.000,00	10,1100	636.930,0000
62	NICOTINA 14MG <b>MARCA/MODELO:</b> NIQUITIN/QUIFA <b>REGISTRO M.S:</b> 1348001060138	UNIDADE	63.000,00	10,5800	666.540,0000
63	NICOTINA 21MG <b>MARCA/MODELO:</b> NIQUITIN/QUIFA <b>REGISTRO M.S:</b> 1348001060162	UNIDADE	63.000,00	11,0600	696.780,0000
68	ZIRCÔNIO HIDRATADO 5G <b>MARCA/MODELO:</b> LOKELMA/ASTRAZENECA <b>REGISTRO M.S:</b> 1161802820011	SACHÊ 5,00 G	720,00	57,000	41.040,0000
81	VALSARTANA SACUBRIL 50 <b>MARCA/MODELO:</b> ENTRESTO/NOVARTIS <b>REGISTRO M.S:</b> 1006811410018	COMPRIMIDO	1.800,00	5,7100	10.278,0000
				Valor total da proposta:	2.329.934,6000

O valor total dessa proposta é de R\$2.329.934,6000 (dois milhões trezentos e vinte e nove mil e novecentos e trinta e quatro reais e sessenta centavos).

## Dados Comerciais:

VALIDADE DA PROPOSTA: 90(NOVENTA ) DIAS APÓS A ABERTURA.

PRAZO PARA PAGAMENTO: EM ATÉ 30 (TRINTA) DIAS APÓS A ENTREGA EFETIVA DOS PRODUTOS.

PRAZO PARA ENTREGA: EM ATÉ 20 (VINTE) DIAS APÓS O RECEBIMENTO DA NOTA DE EMPENHO.

DADOS PARA PAGAMENTO: BANCO DO BRASIL -- AG. 0495-2 -- C/C 79191-1

PRODUTOS DE PROCEDÊNCIA NACIONAL.

VALIDADE DOS PRODUTOS NÃO INFERIOR A 12 (DOZE) MESES.

TODOS OS COMPONENTES DE DESPESAS DE QUALQUER NATUREZA, CUSTOS DIRETOS E INDIRETOS RELACIONADOS COM SALÁRIOS, ENCARGOS TRABALHISTAS, PREVIDENCIÁRIOS E SOCIAIS, E TODOS OS DEMAIS IMPOSTOS, TAXAS E OUTRAS DESPESAS DECORRENTES DE EXIGÊNCIA LEGAL OU DAS CONDIÇÕES DE GESTÃO DO CONTRATO A SER ASSINADO, ENCONTRAM-SE INCLUSOS NOS PREÇOS OFERTADOS;

## Observações:

Pato Branco - PR, 30 de Junho de 2025

**Distribuidora de Medicamentos Hospitalares e Produtos para Diagnostico por Imagem - Radiologia**

vendas@mediton.com.br - faturamento@mediton.com.br - financeiro@mediton.com.br - licitacao@mediton.com.br

Fone/Fax: (46) 3224-2696 - [www.mediton.com.br](http://www.mediton.com.br) - Pato Branco - PR - CNPJ 29.614.830/0001-90

## Representante Legal

**RODRIGO  
KIENEN:  
07725468943**

Assinado digitalmente por RODRIGO  
KIENEN:07725468943  
DN: C=BR, O=ICP-Brasil, OU=Secretaria da  
Receita Federal do Brasil - RFB, OU=RFB  
e-CPF A3, OU=AC SERASA RFB,  
OU=26718487000136, OU=PRESENCIAL,  
CN=RODRIGO KIENEN:07725468943  
Razão: Eu sou o autor deste documento  
Localização: sua localização de assinatura  
aqui  
Data: 2025.06.30 17:13:32-03'00'  
Foxit PDF Editor Versão: 11.2.1

Rodrigo Kienen

**RG:88510496**

**CPF:077.254.689-43**

**MEDITON  
FARMACÊUTICA LTDA**

MEDITON FARMACEUTICA LTDA.  
CNPJ 29.614.830/0001-90  
RODRIGO KIENEN  
RG 8.851.049-6 SSP PR

**MEDITON FARMACÊUTICA LTDA**  
**CNPJ: 29.614.830/0001-90**  
**ROD.BR 158, 4402 KM 532**  
**BORTOT - CEP 85.503-300**  
**PATO BRANCO - PR**

**Distribuidora de Medicamentos Hospitalares e Produtos para Diagnostico por Imagem - Radiologia**

vendas@mediton.com.br - faturamento@mediton.com.br - financeiro@mediton.com.br - licitacao@mediton.com.br

Fone/Fax: (46) 3224-2696 - [www.mediton.com.br](http://www.mediton.com.br) - Pato Branco - PR - CNPJ 29.614.830/0001-90

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: CLENIL

<b>Nome do Produto</b>	CLENIL	<b>Complemento da Marca</b>	CLENIL A, CLENIL NASAL AQUOSO, CLENIL NASAL AQUOSO, CLENIL PULVINAL, CLENIL SPRAY	<b>Número do Processo</b>	25991.007237/79
<b>Número da Regularização</b>	100580009	<b>Data da Regularização</b>	31/08/2000	<b>Vencimento da Regularização</b>	07/2026
<b>Empresa Detentora da Regularização</b>	CHIESI FARMACÊUTICA LTDA	<b>CNPJ</b>	61.363.032/0001-46	<b>AFE</b>	1.00.058-0
<b>Princípio Ativo</b>	DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA			<b>Categoria Regulatória</b>	Similar
<b>Medicamento de referência</b>	-				
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIASMATICOS			<b>ATC</b>	
<b>Tipo de Priorização</b>	Ordinária	<b>Parecer Público</b>	-		
<b>Bulário Eletrônico</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>	<b>Rotulagem</b>			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,4 MG/ML SUS NAS CT FR VD AMB X 20ML + VALV DOSAD+ PULSADOR <b>INATIVA</b>	1005800090019	SUSPENSAO NASAL	31/08/2000	36 meses
2	50 MCG/DOSE SUS NAS CT FR PLAS AMB X 20ML + VALV <b>Ativo</b>	1005800090027	SUSPENSAO NASAL	31/08/2000	24 meses
3	400 MCG/ML SUS INAL OR CT ENV STR 10 FLAC PLAS TRANS X 2ML <b>Ativo</b>	1005800090035	Suspensão	31/08/2000	36 meses

4	250 MCG/DOSE SOL AER SPRAY CT TB AL + DISP ORAL X 200 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090043	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	31/08/2000	36 meses
5	250 MCG/DOSE SOL AER SPRAY CT TB AL + ESPACADOR JET X 200 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090051	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	31/08/2000	36 meses
6	50 MCG/DOSE AER NAS CT TB AL + DISP NAS X 200 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090061	AEROSSOL NASAL	06/10/2000	36 meses
7	400 MCG/ML SUS INAL OR CT ENV STR 50 FLAC PLAS X 2 ML <b>Ativo</b>	1005800090078	Suspensão	31/08/2000	36 meses
8	100 MCG/DOSE PO INAL CT DISPOSIT INAL X 100 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090086	PO INALANTE	31/08/2000	36 meses
9	200 MCG/DOSE PO INAL CT DISPOSIT INAL X 100 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090094	PO INALANTE	31/08/2000	36 meses
10	400 MCG/DOSE PO INAL CT DISPOSIT INAL X 100 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090108	PO INALANTE	31/08/2000	36 meses
11	100 MCG/DOSE SUS NAS CT FR PLAS OPC X 120 DOSES + VALV <b>Ativo</b>	1005800090116	SUSPENSAO NASAL	30/01/2003	24 meses
12	100 MCG/DOSE SUS NAS CT FR PLAS OPC X 200 DOSES + VALV <b>Ativo</b>	1005800090124	SUSPENSAO NASAL	30/01/2003	24 meses
13	100 MCG/DOSE SUS NAS CT FR VD AMB VALV DOSIM X 120 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090132	SUSPENSAO NASAL	30/01/2003	24 meses
14	100 MCG/DOSE SUS NAS CT FR VD AMB VALV DOSIM X 200 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090140	SUSPENSAO NASAL	30/01/2003	24 meses
15	50 MCG/DOSE AER BUC CT TB AL + DISP OR X 200 DOSES <b>INATIVA</b>	1005800090159	AEROSSOL ORAL	31/08/2000	36 meses
16	400 MCG/ML SUS INAL OR CT ENV STR 5 FLAC PLAS TRANS X 2 ML <b>Ativo</b>	1005800090167	Suspensão	31/08/2000	36 meses



18	50 MCG/DOSE SUS NAS CT FR PLAS AMB X 200 DOSES + VALV <div>Ativo</div>	1005800090183	SUSPENSAO NASAL	31/08/2000	24 meses
----	--	---------------	-----------------	------------	-------------

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: JARDIANCE					
Nome do Produto	JARDIANCE	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.20343
Número da Regularização	103670172	Data da Regularização	21/07/2014	Vencimento da Regularização	07/2029
Empresa Detentora da Regularização	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	60.831.658/0001-77	AFE	1.00.
Princípio Ativo	empagliflozina			Categoria Regulatória	Novo
Medicamento de referência	-				
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-		
Bulário Eletrônico	<a href="#">Acesse aqui</a>	Rotulagem	• 3.0 LAY OUT.PDF - 1 de 1		

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 <div>Ativo</div>	1036701720014	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses
2	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 <div>Ativo</div>	1036701720022	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses
3	10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 <div>Ativo</div>	1036701720030	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses

4	10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 <b>Ativo</b>	1036701720049	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses
---	---	---------------	----------------------	------------	-------------

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: RELVAR ELLIPTA

<b>Nome do Produto</b>	RELVAR ELLIPTA	<b>Complemento da Marca</b>		<b>Número do Processo</b>	25351.730979/2007
<b>Número da Regularização</b>	101070299	<b>Data da Regularização</b>	17/02/2014	<b>Vencimento da Regularização</b>	02/2029
<b>Empresa Detentora da Regularização</b>	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	<b>CNPJ</b>	33.247.743/0001-10	<b>AFE</b>	1.00.107-1
<b>Princípio Ativo</b>	FUROATO DE FLUTICASONA, trifenatato de vilanterol			<b>Categoria Regulatória</b>	Novo
<b>Medicamento de referência</b>	-				
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIASMATICOS			<b>ATC</b>	
<b>Tipo de Priorização</b>	Ordinária	<b>Parecer Público</b>	-		
<b>Bulário Eletrônico</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>	<b>Rotulagem</b>			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND <span>Ativo</span>	1010702990011	PO INALANTE	17/02/2014	24 meses
2	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND <span>Ativo</span>	1010702990021	PO INALANTE	17/02/2014	24 meses
3	200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND <span>Ativo</span>	1010702990038	PO INALANTE	17/02/2014	24 meses
4	200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND <span>Ativo</span>	1010702990046	PO INALANTE	17/02/2014	24 meses



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: Novolin N

<b>Nome do Produto</b>	Novolin N	<b>Complemento da Marca</b>	NOVOLIN N FLEXPEN, NOVOLIN N INNOLET, NOVOLIN N NOVOLET, NOVOLIN N PENFIL	<b>Número do Processo</b>	25001.007017/89
<b>Número da Regularização</b>	117660004	<b>Data da Regularização</b>	29/04/1998	<b>Vencimento da Regularização</b>	10/2029
<b>Empresa Detentora da Regularização</b>	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	<b>CNPJ</b>	82.277.955/0001-55	<b>AFE</b>	1.01.766-2
<b>Princípio Ativo</b>	INSULINA HUMANA			<b>Categoria Regulatória</b>	Novo
<b>Medicamento de referência</b>	-				
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIDIABETICOS			<b>ATC</b>	
<b>Tipo de Priorização</b>	Ordinária	<b>Parecer Público</b>	-		
<b>Bulário Eletrônico</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>	<b>Rotulagem</b>			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 UI/ML SUS INJ CX REFIL FR VD X 1,5 ML <span>INATIVA</span>	1176600040013	SUSPENSAO INJETAVEL	29/04/1998	30 meses
2	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 10 ML <span>Ativo</span>	1176600040021	SUSPENSAO INJETAVEL	22/05/2000	30 meses
3	100 UI/ML SUS INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) <span>Ativo</span>	1176600040031	SUSPENSAO INJETAVEL	29/04/1998	30 meses

4	100 UI/ML SUS INJ CT 5 REFIS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS <b>INATIVA</b>	1176600040048	SUSPENSAO INJETAVEL	05/03/1999	30 meses
5	100 UI/ML SUS INJ CT 01 REF X 3 ML X 01 SIST APLIC PLAS <b>INATIVA</b>	1176600040056	SUSPENSAO INJETAVEL	11/05/2000	30 meses
6	100 UI/ML SUS INJ CT 5 CARP VD INC REFIL X 3 ML X 5 SIST APL PLAS <b>INATIVA</b>	1176600040064	SUSPENSAO INJETAVEL	27/12/2000	30 meses
7	100UI/ML SUS INJ CT 5 CARP X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAST (FLEXPEN)&nbsp;01 <b>INATIVA</b>	1176600040072	SUSPENSAO INJETAVEL	28/07/2003	30 meses
8	100UI/ML SUS INJ CT 5 CARP X 1,5 ML NOVOLIN N PENFIL <b>INATIVA</b>		SUSPENSAO INJETAVEL	29/04/1998	30 meses
9	100 UI/ML SUS INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXPEN) <b>Ativo</b>	1176600040099	SUSPENSAO INJETAVEL	29/04/1998	30 meses
10	100 UI/ML SUS INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXPEN) <b>Ativo</b>	1176600040102	SUSPENSAO INJETAVEL	29/04/1998	30 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: NIQUITIN

Nome do Produto	NIQUITIN	Complemento da Marca	
Número da Regularização	134800106	Data da Regularização	25/09/2017
Empresa Detentora da Regularização	MAPPEL INDÚSTRIA DE EMBALAGENS S.A.	CNPJ	01.233.103/0001-64
Princípio Ativo	NICOTINA		
Medicamento de referência	-		
Classe Terapêutica	ANTITABAGICO		
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem	• NIQUITIN ADESIVOS TRANSDERMICOS - ROTULAGEM C

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	7 MG ADES TRANSD CT ENV AL PE X 7 <span>INATIVA</span>	1348001060014	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
2	7 MG ADES TRANSD CT ENV AL PE X 14 <span>INATIVA</span>	1348001060022	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
3	14 MG ADES TRANSD CT ENV AL PE X 7 <span>INATIVA</span>	1348001060030	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
4	14 MG ADES TRANSD CT ENV AL PE X 14 <span>INATIVA</span>	1348001060049	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
5	21 MG ADES TRANSD CT ENV AL PE X 7 <span>INATIVA</span>	1348001060057	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses



6	21 MG ADES TRANSD CT ENV AL PE X 14 <b>INATIVA</b>	1348001060065	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
7	7 MG ADES TRANSD CX ENV AL PE X 105 <b>INATIVA</b>	1348001060073	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
8	14 MG ADES TRANSD CX ENV AL PE X 105 <b>INATIVA</b>	1348001060081	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
9	21 MG ADES TRANSD CX ENV AL PE X 105 <b>INATIVA</b>	1348001060091	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
10	7 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 7 <b>Ativo</b>	1348001060103	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
11	7 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 14 <b>Ativo</b>	1348001060111	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
12	7 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 105 <b>Ativo</b>	1348001060121	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
13	14 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 7 <b>Ativo</b>	1348001060138	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
14	14 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 14 <b>Ativo</b>	1348001060146	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
15	14 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 105 <b>Ativo</b>	1348001060154	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
16	21 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 7 <b>Ativo</b>	1348001060162	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
17	21 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 14 <b>Ativo</b>	1348001060170	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
18	21 MG ADES TRANSD TRANS CT ENV AL PE X 105 <b>Ativo</b>	1348001060189	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
19	7 MG ADES TRANSD TRANS 2 (CT ENV AL PE X7) + 14 MG ADES TRANSD TRANS 6 (CT ENV AL PE X7 ) CX <b>Ativo</b>	1348001060197	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses

20	7 MG ADES TRANSD TRANS 2 (CT ENV AL PE X 7) + 14 MG ADES TRANSD TRANS 2 ( CT ENV AL PE X 7) CX + 21 MG ADES TRANSD TRANS 6 (CT ENV AL PE X 7 ) CX <b>Ativo</b>	1348001060200	ADESIVO TRANSDERMICO	25/09/2017	36 meses
----	--	---------------	----------------------	------------	-------------

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: Lokelma

<b>Nome do Produto</b>	Lokelma	<b>Complemento da Marca</b>		<b>Número do Processo</b>	25351.367698/2018-29
<b>Número da Regularização</b>	116180282	<b>Data da Regularização</b>	10/08/2020	<b>Vencimento da Regularização</b>	08/2030
<b>Empresa Detentora da Regularização</b>	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	<b>CNPJ</b>	60.318.797/0001-00	<b>AFE</b>	1.01.618-1
<b>Princípio Ativo</b>	CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO HIDRATADO			<b>Categoria Regulatória</b>	Novo
<b>Medicamento de referência</b>	-				
<b>Classe Terapêutica</b>	TODOS OS OUTROS PRODUTOS TERAPÊUTICOS FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA HIPERCALEMIA E HIPERFOSFATEMIA			<b>ATC</b>	V03 V03AE
<b>Tipo de Priorização</b>	Ordinária	<b>Parecer Público</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>		
<b>Bulário Eletrônico</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>	<b>Rotulagem</b>			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 G PO SUS OR CT ENV AL PLAS PET/PEBDL OPC X 3 <b>Ativo</b>	1161802820011	Pó para Suspensão	10/08/2020	36 meses
2	5 G PO SUS OR CT ENV AL PLAS PET/PEBDL OPC X 30 <b>Ativo</b>	1161802820021	Pó para Suspensão	10/08/2020	36 meses
3	10 G PO SUS OR CT ENV AL PLAS PET/PEBDL OPC X 3 <b>Ativo</b>	1161802820038	Pó para Suspensão	10/08/2020	36 meses
4	10 G PO SUS OR CT ENV AL PLAS PET/PEBDL OPC X 30 <b>Ativo</b>	1161802820046	Pó para Suspensão	10/08/2020	36 meses



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: Entresto

<b>Nome do Produto</b>	Entresto	<b>Complemento da Marca</b>		<b>Número do Processo</b>	25351.343805/2015-81
<b>Número da Regularização</b>	100681141	<b>Data da Regularização</b>	08/05/2017	<b>Vencimento da Regularização</b>	05/2027
<b>Empresa Detentora da Regularização</b>	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A	<b>CNPJ</b>	56.994.502/0001-30	<b>AFE</b>	1.00.068-5
<b>Princípio Ativo</b>	SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA			<b>Categoria Regulatória</b>	Novo
<b>Medicamento de referência</b>	-				
<b>Classe Terapêutica</b>	AGENTES QUE ATUAM NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA			<b>ATC</b>	C09
<b>Tipo de Priorização</b>	Ordinária	<b>Parecer Público</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>		
<b>Bulário Eletrônico</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>	<b>Rotulagem</b>			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV CT BL AL AL X 28 <b>Ativo</b>	1006811410018	Comprimido Revestido	08/05/2017	36 meses
2	200 MG COM REV CT BL AL AL X 28 <b>Ativo</b>	1006811410026	Comprimido Revestido	08/05/2017	36 meses
3	200 MG COM REV CT BL AL AL X 60 <b>Ativo</b>	1006811410034	Comprimido Revestido	08/05/2017	36 meses
4	100 MG COM REV CT BL AL AL X 28 <b>Ativo</b>	1006811410042	Comprimido Revestido	08/05/2017	36 meses
5	100 MG COM REV CT BL AL AL X 60 <b>Ativo</b>	1006811410050	Comprimido Revestido	08/05/2017	36 meses



**Anexo A**

**CLENIL<sup>®</sup> A**  
**dipropionato de beclometasona**

**Chiesi Farmacêutica Ltda.**

**Suspensão Inalatória**

**400 mcg/mL**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Clenil® A**

**dipropionato de beclometasona**

## APRESENTAÇÃO

Suspensão inalatória.

Embalagens com 10 flaconetes contendo 2 mL cada.

Cada mL contém 400 mcg de dipropionato de beclometasona.

## USO INALATÓRIO

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

**Clenil® A**

Cada 1 mL contém:

dipropionato de beclometasona .....400 mcg

Veículos q.s.p. ....1,0 mL

Excipientes: polissorbato 20, laurato de sorbitana, cloreto de sódio, água purificada (não contém conservante).

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Clenil® A** é indicado na prevenção e tratamento da asma brônquica; espasmo brônquico; rinite alérgica perene ou por mudança de estação; rinite vasomotora; rinofaringites; sinusites; doenças inflamatórias e alérgicas das cavidades nasais e paranasais ou da faringe e na prevenção da recorrência de pólipos nasais após remoção cirúrgica.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo-cego, duplo-dummy, randomizado e multicêntrico, 65 crianças (idade média de 8,6 anos, com média do VEF<sub>1</sub> (volume expiratório forçado) de 81% do



previsto), foram avaliados para tratamento com duas diferentes doses de beclometasona nebulizada (400 mcg, duas vezes ao dia ou 800 mcg, uma vez ao dia). As crianças foram randomizadas: 32 foram incluídas no grupo de uma dose diária e 33 no grupo de duas doses diárias. Durante o período de doze semanas de tratamento, a melhora observada nos parâmetros de função pulmonar foi observada em ambos os grupos de tratamento. O pico de fluxo expiratório matinal e noturno mostrou um ligeiro aumento progressivo, bem como a variabilidade diurna do PFE mostrou uma redução progressiva nos dois grupos de tratamento durante todo o período de estudo, sem atingir significância estatística<sup>1</sup>.

Além disso, em ambos os grupos de tratamento, um progressivo e semelhante aumento da quantidade de noites e dias livres de sintomas e do percentual das crianças que alcançaram total controle dos sintomas da asma foi detectado.

Finalmente, nenhuma mudança significativa no exame laboratorial urinário (medidas na relação cortisol/creatinina) foi observada ao longo do período de estudo e mesmo comparando-se esses valores entre os dois grupos<sup>1</sup>.

Conclusões. Uma dose diária de 800 mcg de beclometasona, administrado por doze semanas, com um nebulizador, separadas em uma ou duas administrações por dia, fornece eficácia similar na manutenção da função pulmonar e dos sintomas da asma, com um bom perfil de tolerabilidade<sup>1</sup>.

Outro estudo multicêntrico e randomizado, realizado durante 14 semanas de duração, comparou a eficácia e a segurança da utilização de corticosteroides por nebulização em pacientes pediátricos (130 pacientes com idade entre 6 meses a 6 anos), com asma persistente severa. Foram administrados, a cada um dos grupos, dipropionato de beclometasona 800 mcg/dia ou 750 mcg/dia de budesonida, administradas em duas tomadas diárias, através de nebulização. Um dos pontos analisados foi o número de pacientes que não tiveram exacerbações dos sintomas da asma durante o tratamento. Ambos os medicamentos se mostraram efetivos na redução do número de exacerbações mais graves. Adicionalmente, os tratamentos resultaram na diminuição de sintomas, como chiado e utilização de corticosteroides orais, durante o período noturno. Da mesma forma, ocorreu em ambos os tratamentos, redução significativa da utilização de medicação de alívio de crises e utilização de salbutamol.

Em relação aos efeitos adversos, os dois grupos tratados tiveram a mesma incidência e perfil de eventos adversos. Somente onze eventos adversos foram reportados e nenhum evento adverso teve relação com o tratamento. Em conclusão o estudo demonstrou que ambos os medicamentos são efetivos para o tratamento da asma persistente severa em crianças de 6 meses a 6 anos de idade<sup>2</sup>.

Outro estudo clínico, multicêntrico e multinacional, randomizado, realizado em grupos paralelos, comparou a eficácia e segurança de corticoides inalatórios no tratamento de pacientes agudos com asma crônica. Após uma semana de uso de placebo, 205 pacientes (idades entre 18 e 65 anos) com asma persistente moderada foram randomizados para um desses dois grupos, por um período de 12 semanas:

- Uso de dipropionato de beclometasona (em suspensão para nebulização) na dose de 2400 mcg/dia (separada em duas vezes ao dia). n = 103;
- Uso de propionato de fluticasona (em suspensão para nebulização) na dose de 2000 mcg/dia (separada em duas vezes ao dia). n = 102.

Uma eficácia comparável entre essas terapias foi observada ao final do estudo, evidenciada quando se avaliou vários parâmetros de eficácia [testes de função pulmonar, sintomas de exacerbação da asma e uso de medicação de resgate (salbutamol)].

Os valores médios do fluxo expiratório pulmonar cresceram com significância estatística em ambas as terapias: de 71% para 77% no grupo que fez uso de beclometasona e de 70 para 76% no grupo que utilizou fluticasona.

Ambos os tratamentos foram bem tolerados. Um total de 23 pacientes que usaram beclometasona e um total de 32 pacientes no grupo de fluticasona reportou efeitos adversos durante o período de tratamento e esses foram, geralmente, de leve intensidade.

Em conclusão, os resultados desse estudo demonstraram que beclometasona (2400 mcg/dia) e fluticasona (2000 mcg/dia), ambos administrados em suspensões para nebulização, foram igualmente efetivos e com um perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis, quando usados no tratamento de adultos com asma moderada e persistente<sup>3</sup>.

#### **Referências Bibliográficas:**

- 1 - La Grutta S, Nicolini G, Capristo C, Rossi GA. Once daily nebulized beclomethasone is effective in maintaining pulmonary functions and improving symptoms in asthmatic children. *Monardi Arch Chest Dis* 2007; 67: 1, 30-38.
- 2 - Delacourt C, Dutau G, Lefrançois G, Clerson P. Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclomethasone dipropionato and budesonida in severe persistent childhood asthma. *Respiratory Medicine* 2003; Supplement B: S27-S33.
- 3 - Terzano C, Ricci A, Burinschi V, Nekam K, Lahovsky J. Comparison of the efficacy of beclomethasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma. *Respiratory Medicine* 2003; 97, S35-S40.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

O princípio ativo do **Clenil® A** é o dipropionato de beclometasona, um derivado cortisonico com atividade tópica anti-inflamatória e antialérgica eficaz sobre a mucosa das vias respiratórias. O dipropionato de beclometasona exerce especificamente uma ação antirreativa nos brônquios, reduzindo o edema e a hipersecreção e inibindo a formação do broncoespasmo.

Administrado por inalação, o dipropionato de beclometasona atua exclusivamente sobre as estruturas da árvore respiratória, em decorrência deste fato, desde que obedecidas as

doses indicadas, não ocasiona efeitos sistêmicos e não induz ações inibitórias sobre a atividade do córtex suprarrenal. A fim de obter pleno sucesso terapêutico, é importante que o paciente siga atentamente a instrução de uso e aprenda a inalar corretamente o medicamento.

**Clenil® A** auxilia no controle dos sintomas da rinite alérgica e da rinite vasomotora. Uma melhora significativa ocorre geralmente em poucos dias de uso da medicação, mas podem ser necessárias de uma ou duas semanas de tratamento para que sua ação seja observada.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

Quando administrado por aerossolterapia alcança rapidamente os pulmões onde é hidrolisado imediatamente pelas esterases pulmonares em 17-monopropionato e em outros metabólitos inativos. Provavelmente, somente pequena quantidade do fármaco inalterado e do 17-monopropionato são diretamente absorvidos pelos pulmões e alcançam o plasma. A presença de pequena quantidade de fármaco inalterado e do éster 17-monopropionato explica, em parte, a baixa incidência de efeitos tóxicos sistêmicos e a ausência de supressão adrenocortical com as doses terapêuticas usuais. É excretado pela urina e pelas fezes, não se sabendo se é eliminado pelo leite materno. O uso prolongado da beclometasona parece não perder sua eficácia no tratamento da asma e da rinite.

O efeito de **Clenil® A** aparece em um prazo de duas a três semanas depois do início do tratamento.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula. Presença de infecções virais, fúngicas ou de tuberculose pulmonar.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O controle dos sintomas da asma deverá, normalmente, seguir um processo gradual, e a resposta do paciente deverá ser monitorada por testes de função pulmonar.

**Clenil® A** não é recomendado para aliviar os sintomas graves da asma (como a falta de ar e a broncoestenose) para o qual um beta2-agonista de curta ação inalado é necessário. Informe seu paciente para que ele sempre tenha consigo a terapia de resgate adequada.

Aumento do uso de broncodilatores, em particular os beta2-agonista de curta ação, para alívios dos sintomas pode indicar deterioração do controle da asma. O paciente deve ser orientado a retornar ao médico se perceber que o tratamento com broncodilatores se tornar menos efetivo ou se ele precisar de mais inalações do que o normal. Nestas situações, pacientes devem ser reavaliados e deve-se considerar a necessidade de aumentar a terapia anti-inflamatória (por exemplo, altas doses de corticosteroides inalatórios ou mesmo corticosteroide oral).

Sintomas graves da asma devem ser tratados do modo normal, por exemplo, aumentando a dose da beclometasona inalada e, se necessário, utilizando-se de um esteroide sistêmico e/ou um antibiótico quando apropriado. Pode-se usar uma terapia com  $\beta$ -agonistas também.

O tratamento com **Clenil® A** não deverá ser interrompido abruptamente.

Embora o produto controle a maioria dos casos de rinite alérgica por mudança de estação (sazonal), um estímulo alergênico excepcionalmente alto pode requerer um tratamento suplementar, especialmente para os sintomas oculares.

A mudança de um tratamento com esteroides sistêmicos por longos períodos e ou altas doses, para o **Clenil® A**, deve ser feita com cuidado, já que a recuperação de qualquer supressão adrenal pode levar um tempo considerável. O dipropionato de beclometasona deve ser administrado sem descontinuar o tratamento sistêmico; após aproximadamente uma semana, o tratamento sistêmico deve ser gradualmente reduzido (o tamanho da redução deve corresponder à dose de manutenção do esteroide sistêmico), o paciente deve ser avaliado em intervalos regulares (em particular, testes da função adrenal devem ser realizados) e a dose de dipropionato de beclometasona inalada deve ser ajustado de acordo com os resultados obtidos.

Caso o paciente esteja submetido a intenso estresse ou apresente grave crise asmática, deverá ser feito um tratamento suplementar com corticosteroides sistêmicos.

Alguns pacientes podem sentir-se mal de maneira não específica por aproximadamente 2 semanas durante a fase de retirada do tratamento de corticoide sistêmico, mesmo que sua função respiratória fique estável ou até melhor. Eles devem ser encorajados a preservar a terapia com beclometasona inalada e a retirar o corticosteroide sistêmico, a menos que sinais clínicos de comprometimento adrenal estejam presentes.

Redução ou retirada da terapia com corticoide oral pode desmascarar características clínicas da Síndrome de Churg-Strauss e estado de hipereosinofilia.

Alteração de esteroide sistêmico para terapia inalatória algumas vezes pode desmascarar alergias tais como rinite alérgica ou eczema previamente controlado pelo medicamento sistêmico. Estas alergias devem ser tratadas sintomaticamente com anti-histamínicos a/ou preparações tópicas, incluindo esteroides tópicos. O tratamento com corticosteroides pode mascarar alguns sintomas de tuberculose pulmonar e outras condições bacterianas das vias aéreas, bem como infecções fúngicas e virais das vias aéreas. A tuberculose pulmonar também pode ser reativada pela (re) introdução de corticosteroides inalados. Deve-se considerar isso ao tratar pacientes asmáticos com infecções das vias aéreas, em que tanto a asma quanto a infecção das vias aéreas devem ser adequadamente tratadas.

Restrição é necessária no tratamento de pacientes com anomalias pulmonares, como bronquiectasia e pneumoconiose, juntamente com a possibilidade de infecções fúngicas.

O uso prolongado de medicamentos tópicos pode causar fenômenos de sensibilização e, excepcionalmente, efeitos colaterais sistêmicos típicos desta classe terapêutica. Neste caso a administração deve ser interrompida e instituído um tratamento adequado.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer em pacientes utilizando altas doses do produto por períodos longos de tempo. Esses efeitos são muito menos prováveis do que quando se utiliza corticoides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão da adrenal, retardo no crescimento de crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral óssea, catarata, glaucoma, e mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão a agressividade (particularmente em crianças). Por isso, é importante que o paciente seja regularmente reavaliado e que a dose de corticosteroide inalatório seja reduzida para a menor dose na qual o controle efetivo da asma seja mantido.

Deve-se manter controle adequado dos pacientes sob tratamento prolongado. A terapia com corticosteroide pode aumentar o risco de desenvolvimento de infecções graves ou fatais em indivíduos expostos a doenças virais, como varicela.

Supressão significativa da adrenal não costuma ocorrer com doses inferiores a 3000 mcg por dia de beclometasona na forma de suspensão para nebulização. Redução de cortisol plasmático foi relatado em pacientes utilizando 4000 mcg por dia de beclometasona na forma de suspensão para nebulização.

A decisão de iniciar o tratamento com Clenil® A para tratamento de chiado recorrente em crianças de até 5 anos de idade deve ser determinada pela gravidade e frequência dos episódios de chiado. O acompanhamento regular é essencial para avaliar a resposta ao tratamento. Se nenhum benefício for observado em 2-3 meses ou se o diagnóstico de asma não for provável, Clenil® A deve ser descontinuado para evitar exposição prolongada desnecessária a corticosteróides inalados e os riscos associados, incluindo retardo de crescimento.

É importante que o crescimento de crianças que recebem terapia com corticoides inalados seja constantemente monitorado. Caso o crescimento esteja abaixo e mais devagar do que o esperado é provável que a dose do medicamento deva ser reduzida.

Como com qualquer terapêutica inalatória, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos após dosificação. Neste caso, o paciente deve ser tratado, imediatamente, com broncodilatadores de ação rápida. O medicamento deve ser imediatamente descontinuado e, se necessário, uma terapia alternativa deve ser instituída.

A beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que alguns outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis; entretanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, recomenda-se cautela e monitoramento apropriado com o uso de tais agentes.

Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso sistêmico e tópico de corticosteroides. Se algum paciente apresentar sintomas como visão turva ou outras alterações visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como a coriorretinopatia serosa central, que têm sido notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos.

## *Fertilidade, Gravidez e Lactação*

### *Fertilidade:*

Não foram realizados estudos específicos com dipropionato de beclometasona no que diz respeito à segurança na fertilidade humana. Embora os resultados de estudos em animais tenham mostrado alguns prejuízos à fertilidade, isso ocorre com altas doses.

### *Gravidez:*

Nenhuma evidência de efeitos teratogênicos em mulheres grávidas usando beclometasona inalada foi observada de acordo com dados publicados. No entanto, os possíveis efeitos no desenvolvimento fetal após terapia com altas doses de dipropionato de beclometasona inalado não podem ser excluídos. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

O uso de **Clenil® A** durante a gravidez deve ser considerado avaliando os benefícios esperados para a mãe e os possíveis riscos para o feto.

Se o tratamento durante a gravidez for necessário, a menor dose efetiva de dipropionato de beclometasona deve ser usada.

Recém-nascidos de mães que recebem doses substanciais de dipropionato de beclometasona durante a gravidez devem ser observados para supressão adrenal

### *Lactação:*

Uma vez que glicorticóides são excretados no leite materno, é razoável supor que também haja passagem de dipropionato de beclometasona e seus metabólitos para o leite materno. No entanto, em doses terapêuticas de dipropionato de beclometasona, nenhum efeito nos recém-nascidos / lactentes amamentados é esperado. Não foram relatados efeitos nocivos nos lactentes para os glicocorticóides. Os benefícios da amamentação provavelmente superam qualquer risco teórico. O dipropionato de beclometasona pode ser usado durante a amamentação. Contudo, se for utilizado dipropionato de beclometasona inalado em dose elevada, recomenda-se evitar a amamentação durante 4 horas após a administração.

Categoria C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, 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.**

**Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano. O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.**

**Esse medicamento pode causar resultado positivo em testes antidopagem em atletas. Consulte a Lista Proibida vigente, Código Mundial Antidopagem disponível no endereço eletrônico da Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem para mais informações.**



## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos sobre possíveis interações medicamentosas não foram realizados com o dipropionato de beclometasona.

O dipropionato de beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que os outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis. No entanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, é aconselhável o cuidado e o acompanhamento adequado com o uso de tais medicamentos.

Se usado ao mesmo tempo com esteroide sistêmico ou intranasal, o efeito de supressão da adrenal poderá ser aumentado.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Manter na embalagem de alumínio original até o final do uso, para proteger da luz. Guardar os flaconetes na posição vertical, conforme indicado no cartucho e embalagem de alumínio.

O prazo de validade 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.**

**Após abertura do envelope, os flaconetes devem ser utilizados no máximo em 3 meses.**

**Após aberto o flaconete, este deve ser armazenado em geladeira (de 2°C a 8°C) e utilizado dentro de 24 horas.**

**Clenil® A** é uma suspensão levemente esbranquiçada e sem cheiro, que pode apresentar partículas brancas dispersas no meio líquido (essas tendem a desaparecer após forte agitação).

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

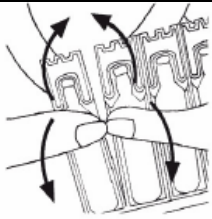
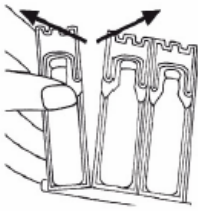
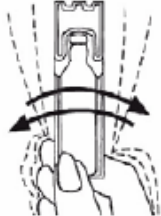
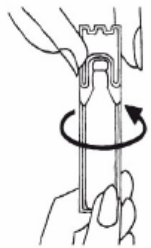


**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para permitir a aplicação do medicamento **Clenil® A** é necessário a utilização de aparelho nebulizador.

**Clenil® A não deve ser injetado ou administrado por via oral.**

## INSTRUÇÕES DE USO

	<p>Figura A</p> <p>Dobrar nas duas direções.</p>
	<p>Figura B</p> <p>Separar o flaconete na parte superior e depois na parte inferior.</p>
	<p>Figura C</p> <p>Agitar bem antes de usar.</p>
	<p>Figura D</p> <p>Para abrir, girar a tampa do flaconete para o lado esquerdo.</p>
	<p>Figura E</p> <p>Para gotejar: basta pressionar o flaconete.</p>
	<p>Figura F</p> <p>Caso utilize metade da dose, tampar o flaconete, armazenar em geladeira e utilizar o conteúdo restante dentro de 24 horas.</p>



## POSOLOGIA

Em relação à duração do tratamento, seguir as orientações de seu médico.

**Adultos:** Um flaconete de **Clenil® A** (2 mL), a cada 24 horas (1 vez ao dia) ou a cada 12 horas (2 vezes ao dia). Cada dose contém 800 mcg de dipropionato de beclometasona.

**Crianças:** Meio flaconete de **Clenil® A** (1 mL), a cada 24 horas (1 vez ao dia) ou a cada 12 horas (2 vezes ao dia). Cada meia dose contém 400 mcg de dipropionato de beclometasona.

O limite máximo diário em adultos é de 1600 mcg, ou seja, 2 flacontes de **Clenil® A**.

O limite máximo diário em crianças é de 800 mcg, ou seja, 1 flaconetes de **Clenil® A**.

**Uso geriátrico:** **Clenil® A** pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade, desde que observadas às precauções comuns ao produto.

Os flaconetes apresentam uma marca correspondente à meia-dose. Agitar antes de usar.

**Atenção: devido à pequena quantidade liberada em aparelhos chamados ultrassônicos, a administração de Clenil® A deve ser feita em nebulizadores pneumáticos. Não é recomendado seu uso em aparelhos chamados ultrassônicos.**

O medicamento deve ser administrado por meio de um aparelho para nebulização. Pode ser diluído em soro fisiológico na proporção de 1:1, ou seja, 1 mL de soro para cada 1 mL do produto.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos sistêmicos são extremamente improváveis em virtude das baixas doses recomendadas. Deve-se tomar cuidado durante o uso prolongado, controlando o paciente para detectar o mais precocemente possível efeitos colaterais sistêmicos como retardo no crescimento de crianças e adolescentes, osteoporose, úlcera péptica ou sinais de insuficiência adrenal secundária, catarata, glaucoma e mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão a agressividade (particularmente em crianças). Em alguns pacientes submetidos à aerossolterapia poderá ocorrer candidíase da boca e da faringe. A incidência de candidíase parece estar relacionada à dose administrada. Esta doença responde ao tratamento adequado e pode ser prevenida pela lavagem da cavidade bucal com água após o uso do medicamento. Podem ocorrer, da mesma forma que com quaisquer outros produtos tópicos nasais, queimação no local, irritação, secura da mucosa nasal e, raramente, epistaxe.

Reação muito comum ( $> 1/10$ ): laringite e faringite.

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): candidíase oral, náusea, dispepsia e tosse.

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): irritação da garganta, rouquidão, disfonia, broncoespasmo paradoxal, chiado no peito, dor de cabeça, visão turva.

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1.000$ )\*: herpes simples, reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações: edema dos olhos, edema de garganta, edema de face, angioedema, erupção cutânea, urticária, prurido; astenia.

Reação muito rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1.000$ ): supressão adrenal\*\*, catarata\*\*, glaucoma\*\*, retardo no crescimento (em crianças e adolescente), diminuição da densidade óssea\*\*, tremor, dispneia.

Reação cuja frequência é desconhecida: hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças).

\*Provenientes de relatos espontâneos.

\*\*Efeitos sistêmicos dos corticosteroides inalado.

**Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.**

## **10. SUPERDOSE**

Na evidência de uma superdosagem, nenhuma ação especial de emergência necessita ser tomada. A função suprarrenal é recuperada em poucos dias e pode ser verificada através da dosagem de cortisol plasmático.

A administração de doses elevadas de dipropionato de beclometasona em curto intervalo de tempo pode induzir à supressão temporária da função hipotalâmica-hipofisária-adrenal. Neste caso, a posologia deve ser imediatamente reduzida aos níveis recomendados e o paciente observado cuidadosamente.

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

## **DIZERES LEGAIS:**

Registro: 1.0058.0009

Registrado e Importado por:

**Chiesi Farmacêutica Ltda.**

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - SP

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Produzido por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Parma – Itália.

Embalado (embalagem secundária) por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Parma – Itália ou Chiesi Farmacêutica Ltda. - Santana de Parnaíba – SP - Brasil

**Venda sob prescrição**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/09/2024.**



CLENIL A\_SUS\_INAL\_100580009\_VPS8

## **Anexo A**

**CLENIL<sup>®</sup> NASAL AQUOSO**  
**dipropionato de beclometasona**

**Chiesi Farmacêutica Ltda.**

**Suspensão Aquosa**

**50 mcg**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **Clenil® Nasal Aquoso Spray**

dipropionato de beclometasona

## APRESENTAÇÕES

Suspensão aquosa microfina em spray de 50 mcg/dose, para administração tópica na mucosa nasal, apresentada em frasco com 130 ou 200 doses.

## USO INTRANASAL

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada dose (jato) de **Clenil® Nasal Aquoso** contém:

dipropionato de beclometasona.....50 mcg

Excipientes q.s.p.....1 dose

Excipientes: polissorbato 20, celulose microcristalina/carmelose sódica (Avicel®), álcool feniletilílico, cloreto de benzalcônio, glicose e água purificada.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

**Clenil® Nasal Aquoso** está indicado para profilaxia e tratamento da rinite alérgica perene e sazonal, incluindo febre do feno e rinite vasomotora.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo para avaliar a melhora de sintomas causados pela rinite alérgica, 623 pacientes foram randomizados em diferentes braços de tratamento. As drogas utilizadas foram montelukaste 10 mg, loratadina 10 mg, montelukaste 10 mg + loratadina 10 mg, dipropionato de beclometasona intranasal 200 mcg duas vezes ao dia e placebo. O grupo tratado com dipropionato de beclometasona mostrou eficácia superior a todos os outros grupos em relação à melhora de sintomas referentes a rinite alérgica.

Susan, L. Et al. Clinical Studies of Combination Montelukast and Loratadine in patients with season allergic rhinitis. Journal of Asthma, 46:878-883, 2009.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Código ATC

Código ATC: R01AD01

#### Propriedades farmacodinâmicas

Após administração tópica, o 17,21-dipropionato de beclometasona (DPB) produz potentes efeitos anti-inflamatórios e vasoconstritores. O dipropionato de beclometasona é uma pró-droga com ligação de fraca afinidade ao receptor glicocorticoide. O DPB é hidrolisado, via enzimas esterásicas, ao metabólito ativo 17-monopropionato de beclometasona (B-17-MP), que tem alta atividade anti-inflamatória. O dipropionato de beclometasona oferece tratamento preventivo contra a febre do feno quando administrado antes da primeira exposição ao alérgeno. Após essa situação e com o uso regular, DPB pode continuar a prevenir o aparecimento de sintomas de alergia, pela redução da sensibilidade das membranas nasais.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Após administração intranasal do dipropionato de beclometasona, a absorção sistêmica foi avaliada medindo-se a concentração plasmática do metabólito ativo B-17-MP, para o qual a biodisponibilidade absoluta é de 44%. Após a administração oral do dipropionato de beclometasona, a absorção sistêmica foi avaliada medindo-se a concentração plasmática do metabólito ativo B-17-MP, para o qual a biodisponibilidade absoluta é de 41%.

##### Distribuição

O dipropionato de beclometasona se liga às proteínas plasmáticas numa extensão de 87%. A distribuição tecidual, no estado de equilíbrio, para o DPB é moderada (20 L), porém mais extensa para o seu metabólito ativo, o B-17-MP (424 L).

##### Metabolismo

O dipropionato de beclometasona é rapidamente removido da circulação, e as concentrações plasmáticas são indetectáveis ( $< 50$  pg/mL) após a administração de doses orais ou intranasais. O metabólito é mediado por enzimas esterásicas encontradas na maioria dos tecidos. O principal produto do metabolismo é o metabólito ativo (B-17-MP). Metabólitos inativos de menor importância, como o 21-monopropionato de beclometasona (B-21-MP) e a beclometasona (BOH), também são formados. Porém, contribuem pouco para a exposição sistêmica.

##### Eliminação

A eliminação do dipropionato de beclometasona e do seu metabólito ativo é caracterizada por elevado *clearance* plasmático (150 e 120 L/h, respectivamente) com correspondente meia-vida de 0,5 h e 2,7 h. Após a administração oral de dipropionato de beclometasona

marcado, aproximadamente 60% da dose são excretados nas fezes, dentro de 96 horas, como metabólitos polares conjugados e livres. Aproximadamente 12% da dose são excretados na urina. O *clearance* renal do dipropionato de beclometasona e dos seus metabólitos é insignificante.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Clenil® Nasal Aquoso** é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções das cavidades nasais e seios paranasais devem ser adequadamente tratadas, não constituindo, contraindicação específica ao tratamento com **Clenil® Nasal Aquoso**.

Deve-se ter cautela ao transferir pacientes sob tratamento com corticosteroides sistêmicos para o **Clenil® Nasal Aquoso**, caso haja suspeita de comprometimento da função adrenal nesses pacientes.

Efeitos sistêmicos com corticosteroides nasais foram relatados, particularmente em doses elevadas prescritas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer com corticosteroides nasais do que com corticosteroides orais e podem variar em cada indivíduo e entre diferentes formulações de corticosteroides. Podem ocorrer efeitos sistêmicos, incluindo redução na velocidade de crescimento, se a dose de beclometasona intranasal for excessiva ou em indivíduos particularmente sensíveis ou expostos à terapia esteroide sistêmica recente. Foram reportados distúrbios visuais, incluindo catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa.

Embora **Clenil® Nasal Aquoso** seja capaz de controlar a rinite alérgica sazonal na maioria dos casos, uma exposição anormalmente intensa a alérgenos poderá, eventualmente, requerer terapia adicional apropriada, particularmente para controlar os sintomas oculares.

##### **Efeitos sobre a capacidade, habilidade de dirigir e operar máquinas**

Atualmente não existem dados disponíveis que sugiram que **Clenil® Nasal Aquoso** influencie a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

##### **Gravidez e lactação**

A administração de drogas durante a gravidez deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possibilidade de risco ao feto. Existem poucas evidências de segurança do dipropionato de beclometasona em mulheres grávidas. Em estudos de reprodução animal, os efeitos adversos típicos de corticosteroides potentes são somente observados quando há exposição a altos níveis sistêmicos. A aplicação intranasal direta assegura mínima exposição sistêmica.

A excreção do dipropionato de beclometasona no leite não foi estudada em animais. É razoável supor que o dipropionato de beclometasona seja secretado no leite materno. Mas nas doses usadas para a aplicação intranasal, a possibilidade de se encontrar níveis altos no leite humano é pequena.

**Clenil® Nasal Aquoso** só deve ser usado por mulheres no período de amamentação se o benefício esperado para a mãe justificar o risco para o bebê.

**Uso criterioso no aleitamento ou doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

Categoria C de risco na gravidez.

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

Estudos de segurança pré-clínica indicam que o dipropionato de beclometasona apresenta toxicidade sistêmica insignificante quando administrado por via intranasal.

Esse medicamento pode causar resultado positivo em testes antidopagem em atletas. Consulte a Lista Proibida vigente, Código Mundial Antidopagem disponível no endereço eletrônico da Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem para mais informações.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhuma interação foi reportada com o uso de **Clenil® Nasal Aquoso**.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

**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.**

### **Aspectos físicos/ Características organolépticas**

Suspensão branca, opaca, livre de qualquer substância estranha visível e com leve odor característico de rosas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**



## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

#### Adultos e crianças a partir de 6 anos de idade:

Para o total benefício terapêutico, é necessário o uso regular do produto.

A posologia recomendada é de duas aplicações em cada narina, duas vezes ao dia. Para alguns pacientes, pode ser preferível o esquema posológico de uma aplicação em cada narina, três a quatro vezes ao dia.

A dose total diária não deve, normalmente, exceder a oito aplicações (400 mcg/dia). O paciente deve estar de acordo com o esquema posológico e ser alertado de que o alívio máximo pode não ser obtido após as primeiras aplicações.

#### Crianças menores de 6 anos de idade:

Dada à falta de evidências clínicas conclusivas quanto à segurança de **Clenil® Nasal Aquoso** em menores de 6 anos de idade, seu uso não é indicado nessa faixa etária.

### Modo de uso

**Clenil® Nasal Aquoso** é somente para administração intranasal.

Antes de usar este produto, leia as instruções de uso cuidadosamente:



1. Antes de usar, assoar o nariz suavemente. Retirar **Clenil® Nasal Aquoso** da embalagem.



2. Retirar a trava de segurança e remover a tampa protetora. A válvula já se encontra encaixada.



3. Agitar o frasco. Na primeira vez que estiver utilizando o medicamento, ou quando, existir a interrupção no uso por um período superior a uma semana, pressionar a válvula 2 ou 3 vezes até notar uma névoa.



4A. Introduzir o aplicador em uma narina, mantendo o frasco levemente inclinado (ângulo de 45°); fechar a outra narina com o dedo. Pressionar a válvula do aplicador nasal para que ocorra a saída do jato. Respire através da boca.. Se o seu médico prescreveu 2 doses (jatos), repetir o mesmo procedimento.



4B. Repetir este mesmo procedimento na outra narina.



5. Terminada a utilização, limpar a válvula com lenço de papel ou de pano e recolocar a tampa protetora. Uma vez por semana, pelo menos, a válvula deve ser lavada em água morna. Após secá-la, recoloque-a no seu lugar.

Se o produto não for liberado, não tentar desbloquear o orifício da válvula usando um objeto pontiagudo, mas remover a extremidade da válvula puxando-a para cima e limpá-la, submergindo-a em água morna por alguns minutos. Depois, enxague em água corrente e deixar a extremidade da válvula secar antes de montá-la novamente.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): gosto desagradável, odor desagradável, epistaxe, secura nasal, irritação nasal, secura na garganta, irritação na garganta.

Reações muito raras ( $< 1/10.000$ ): reações de hipersensibilidade, incluindo *rash*, urticária, prurido, eritema e angioedema, reações anafilactoides/anafiláticas, broncoespasmo, glaucoma, aumento da pressão intraocular, catarata, perfuração do septo nasal.

**Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.**

## 10. SUPERDOSE

O único efeito prejudicial verificado após a inalação de grandes quantidades do produto em curto espaço de tempo é a supressão temporária da função hipotalâmica-hipofisária-adrenal (HHA). Não é preciso adotar nenhuma medida de emergência, podendo o tratamento com **Clenil® Nasal Aquoso** ser continuado na dose recomendada. A função HHA volta ao normal em um ou dois dias.

Se ocorrer overdose, o paciente deve ser tratado com monitoramento apropriado, caso necessário.

Tratamento clínico adicional deve ser conforme indicado ou recomendado pelo centro nacional de intoxicação quando disponível.

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

**DIZERES LEGAIS:**

Registro: 1.0058.0009

Registrado e Produzido por:

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - SP - CEP 06500-970

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

[www.chiesi.com.br](http://www.chiesi.com.br)

**Venda sob prescrição**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 18/03/2025.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/2025.**



CLENIL NASAL AQUOSO\_SUS NAS\_100580009\_VPS9

## Anexo B

### Histórico de alteração da bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/03/2013	0238066138	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/3/2013	0238066138	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/3/2013	Envio inicial do texto de bula adequado à RDC 47/2009.	<ul style="list-style-type: none"> <li>VP2/VPS2</li> <li>VP2/VPS2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clenil A Sus Nebul</li> <li>Clenil Pulvinal</li> </ul>
02/8/2013	0633260139	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à bula do medicamento referência, Beclosol	<ul style="list-style-type: none"> <li>VP1/VPS1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clenil Nasal aquoso</li> </ul>
20/10/2014	0940665144	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> <li>VPS3</li> <li>VPS3</li> <li>VPS2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clenil A Sus Nebul</li> <li>Clenil Pulvinal</li> <li>Clenil Nasal aquoso</li> </ul>
10/09/2015	0805213151	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição	<ul style="list-style-type: none"> <li>VP2/VPS3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clenil Nasal aquoso</li> </ul>
21/10/2016	2412919164	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação forma farmacêutica ao vocabulário controlado	<ul style="list-style-type: none"> <li>VP3/VPS4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clenil A</li> </ul>

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/05/2017	0855664174	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Gerais	• VP4/VPS5	• Clenil A
19/07/2018	0576612185	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à bula do medicamento referência, Beclosol	• VP3/VPS4	• Clenil Nasal aquoso
26/02/2019	0181370196	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertências e precauções</li> <li>• Interações medicamentosas</li> <li>• O que devo saber antes de usar este medicamento</li> <li>• Reações adversas</li> <li>• Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>• Posologia e modo de usar</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> </ul>	• VP5/VPS6	• Clenil A

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/04/2021	1511429215	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações adversas</li> <li>• Dizeres legais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPS7</li> <li>• VPS5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clenil A</li> <li>• Clenil Nasal Aquoso</li> </ul>
28/07/2022	4467416226	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>• Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>• Dizeres legais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VP6</li> <li>• VP4/VPS6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clenil A</li> <li>• Clenil Nasal Aquoso</li> </ul>
02/10/2023	1045760234	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dizeres legais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VP7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clenil A</li> </ul>
03/07/2024	0905926424	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/05/2024	0695887247	11105 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Redução do prazo de validade do medicamento	24/05/2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuidados de armazenamento do medicamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPS7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clenil Nasal aquoso</li> </ul>

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/09/2024	1226446248	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>• Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> <li>• Dizeres legais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VP8/VPS8</li> <li>• VP5/VPS8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clenil A</li> <li>• Clenil Nasal Aquoso</li> </ul>
A ser gerado	A ser gerado	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentações</li> <li>• Características farmacológicas</li> <li>• Advertências e precauções</li> <li>• Posologia e modo de usar</li> <li>• Superdose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VP6/VPS9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clenil Nasal Aquoso</li> </ul>

**JARDIANCE®**  
**(empagliflozina)**

**Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.**

**Comprimidos Revestidos**

10 mg e 25 mg



## **Jardiance® empagliflozina**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 10 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

JARDIANCE 10 mg: cada comprimido revestido contém 10 mg de empagliflozina.

JARDIANCE 25 mg: cada comprimido revestido contém 25 mg de empagliflozina.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e óxido de ferro amarelo.

### **1. INDICAÇÕES**

**Controle glicêmico:** JARDIANCE 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:** JARDIANCE 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):** JARDIANCE 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):** JARDIANCE 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 JARDIANCE 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<sub>1c</sub> (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<sub>1c</sub> < 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> basal mais elevada foi associada com uma maior redução na HbA<sub>1c</sub>. Uma

redução clinicamente significativa na HbA<sub>1c</sub> foi observada em pacientes com taxa de filtração glomerular > 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Observou-se uma eficácia reduzida de JARDIANCE em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

## Monoterapia com empagliflozina<sup>1, 2, 11</sup>

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 JARDIANCE resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub> ≥ 8,5% a ≤ 10%, o tratamento levou a redução na HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> (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 JARDIANCE melhorou significativamente os marcadores da função das células β (HOMA β).

Tabela 1. Resultado de um estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF)<sup>1</sup> com monoterapia de JARDIANCE (análise completa dos dados)

Monoterapia com JARDIANCE	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	sitagliptina 100 mg
n	228	224	224	223
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Média Basal	7,91	7,87	7,86	7,85
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença em relação ao placebo <sup>2</sup> (IC 97,5%)	-	-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) <sup>3</sup>
n	208	204	202	200
<b>Pacientes (%) com HbA<sub>1c</sub> basal ≥7% que atingiram HbA<sub>1c</sub> &lt;7%<sup>4</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
n	226	223	223	223
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)<sup>4</sup></b>				
Média Basal	154,7	152,8	152,6	147,1
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	11,8	-19,4	-24,5	-6,9
Diferença em relação ao placebo <sup>2</sup> (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
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Média Basal	78,23	78,35	77,80	79,31
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (0,04, 1,00) <sup>4</sup>
n	228	224	224	223
<b>Pacientes (%) que atingiram perda de peso &gt;5%<sup>5</sup></b>	4,4	22,8	29,0	6,3

Monoterapia com JARDIANCE	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	sitagliptina 100 mg
n	228	224	224	223
<b>PAS (mmHg)<sup>3</sup></b>				
Média Basal	130,4	133,0	129,9	132,5
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>4</sup> IC 95%.

<sup>5</sup> 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<sup>2,3,11</sup>

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 JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> (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)<sup>3</sup> controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

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

n	207	217	213
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Média Basal	128,6	129,6	130,0
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>3</sup> 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 tratamento<sup>12</sup>

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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> basal  $\geq 7,0\%$  e tratados com empagliflozina combinada com metformina conseguiu uma HbA<sub>1c</sub> alvo  $< 7\%$  em comparação com os componentes individuais (Tabelas 3 e 4).

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

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

% Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) <sup>1</sup>	-2,7** (-3,6, -1,8) <sup>b</sup>	-2,8** (-3,8, -1,9) <sup>b</sup>	-	-	-

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.

<sup>1</sup> Média ajustada para valor basal.

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

\* p≤0,0062 para HbA1c

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

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

	<b>empagliflozina 25 mg + metformina 1000 mg<sup>a</sup></b>	<b>empagliflozina 25 mg + metformina 2000 mg<sup>a</sup></b>	<b>empagliflozina 25 mg (qd)</b>	<b>metformina 1000 mg<sup>a</sup></b>	<b>metformina 2000 mg<sup>a</sup></b>
n	165	169	163	167	162
<b>HbA1c (%)</b>					
Média basal	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) <sup>1</sup>	-0,6* (-0,8, -0,3) <sup>b</sup>	-0,7* (-1,0, -0,5) <sup>b</sup>	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) <sup>1</sup>	-0,8* (-1,0, -0,5) <sup>b</sup>	-0,3* (-0,6, -0,1) <sup>b</sup>	-	-	-
n	159	163	158	166	159
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c &lt; 7%</b>	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
n	163	167	163	165	164
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>					
Média basal	171,2	167,9	176,9	172,6	169,0
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-44,0	-51,0	-28,0	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) <sup>1</sup>	-16,0** (-22,8, -9,2) <sup>b</sup>	-23,0** (-29,7, -16,3) <sup>b</sup>	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) <sup>1</sup>	-26,7** (-33,5, -20,0) <sup>b</sup>	-18,8** (-25,5, -12,2) <sup>b</sup>	-	-	-
n	165	167	162	166	162
<b>Peso Corporal (kg)</b>					
Média basal	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
% Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) <sup>1</sup>	-3,1** (-4,1, -2,2) <sup>b</sup>	-3,1** (-4,1, -2,2) <sup>b</sup>	-	-	-

<sup>a</sup> Dados em duas doses igualmente divididas por dia.

<sup>b</sup> População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA<sub>1c</sub> basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

<sup>1</sup> média ajustada para valor basal.

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

\*  $p \leq 0,0056$  para HbA<sub>1c</sub>

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

## Empagliflozina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia<sup>2, 3, 11</sup>

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 JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> (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)<sup>3</sup> controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada à metformina e a uma sulfonilureia (análise completa dos dados)

JARDIANCE como terapia associada à metformina e sulfonilureia	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	225	225	216
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Média Basal	8,15	8,07	8,10
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
n	216	209	202
<b>Pacientes (%) com HbA<sub>1c</sub> basal <math>\geq 7\%</math> que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math><sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
n	224	225	215
<b>Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>2</sup></b>			
Média Basal	151,7	151,0	156,5
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	5,5	-23,3	-23,3
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-28,8 (-34,2, -23,4)	-28,8 (-34,3, -23,3)
n	225	225	216
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Média Basal	76,23	77,08	77,50
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
n	225	225	216
<b>Pacientes (%) que atingiram perda de peso <math>&gt; 5\%</math><sup>2</sup></b>	5,8	27,6	23,6
n	225	225	216
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Média Basal	128,8	128,7	129,3
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5

Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
---	---	-------------------	-------------------

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>3</sup> 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)<sup>2,4, 11</sup>

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  $\geq 30$  mg), com ou sem metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub> (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)<sup>3</sup> controlado por placebo de JARDIANCE 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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Média Basal	8,16	8,07	8,06
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
n	155	151	160
<b>Pacientes (%) com HbA<sub>1c</sub> basal <math>\geq 7\%</math> que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math><sup>2</sup></b>	7,7	23,8	30,0
n	165	163	168
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>			
Média Basal	151,93	152,0	151,86
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	6,47	-17,0	-21,99
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-23,5* (-31,8, -15,1)	-28,46* (-36,7, -20,24)
n	165	165	168
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Média Basal	78,1	77,97	78,93
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
n	165	165	168
<b>Pacientes (%) que atingiram perda de peso <math>&gt; 5\%</math><sup>3</sup></b>	5,5	18,8	13,7
n	165	165	168
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Média Basal	125,7	126,5	125,9
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

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

\* valor de  $p < 0,0001$

### Empagliflozina e linagliptina em pacientes virgens de tratamento<sup>9</sup>

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg em pacientes virgens de tratamento, observou-se uma melhora estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> em comparação com linagliptina 5 mg, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação em dose fixa (ADF) empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e empagliflozina 25 mg (Tabela 7). Comparado à linagliptina 5 mg, ambas as doses da ADF de empagliflozina/linagliptina levaram a uma melhora estatisticamente relevante no peso corporal. Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, tanto a pressão arterial sistólica (PAS) quanto a diastólica (PAD) foram reduzidas, -2,9/-1,1 mmHg com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) e -3,6/-0,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS e não significativo para PAD). Tratamento de resgate foi utilizado em 2 (1,5%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 11 (8,3%) pacientes tratados com linagliptina 5 mg, 1 (0,8%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg e 4 (3,0%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA<sub>1c</sub> basal (Tabela 7) e na PAS foram observadas na semana 52: -2,0 mmHg com o tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg) e -1,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg).

Tabela 7. Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)<sup>1</sup> de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa em pacientes virgens de tratamento.

	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
<b>Desfecho primário: HbA<sub>1c</sub> [%] – 24 semanas</b>					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 <sup>1,2</sup>	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina <sup>1</sup>	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	-	-	-
Valor de p	0,1785	Não avaliado	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	-	-	-
Valor de p	<0,0001	Não avaliado	-	-	-
<b>HbA<sub>1c</sub> [%] – 52 semanas<sup>4</sup></b>					
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 <sup>1</sup>	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparação vs. empagliflozina <sup>1</sup>	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (EP)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	-	-	-
IC 95%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					
Média ajustada (EP)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	-	-	-
IC 95%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	-	-	-
<b>Desfecho secundário: GJ [mg/dL] – 24 semanas</b>					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 <sup>1,2</sup>	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparação vs. empagliflozina <sup>1</sup>	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	-	-	-



IC 95%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	-	-	-
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	-	-	-
IC 95%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	-	-	-
valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
<b>Desfecho secundário: peso corporal [Kg] – 24 semanas</b>					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 <sup>1,3</sup>	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	-	-	-
IC 95%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	-	-	-
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
<b>Desfecho secundário: pacientes com HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% – 24 semanas</b>					
Número de pacientes n (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Com HbA <sub>1c</sub> <7% na semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparação <sup>5</sup> vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	1,893	2,961	-	-	-
IC 95%	1,095, 3,274	1,697, 5,169			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
Comparação <sup>5</sup> vs. linagliptina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,065	4,303	-	-	-
IC 95%	1,768, 5,314	2,462, 7,522			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-

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

<sup>2</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

<sup>3</sup> Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA<sub>1c</sub> basal, taxa de filtração glomerular estimada basal pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25 mg/ linha 5 mg vs. empa 25 mg: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10 mg / linha 5 mg vs. empa 10 mg: 0,07 (0,91, 0,77) kg).

<sup>4</sup> Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os desfechos secundários. Especificação 'não avaliado' significa que o teste hierárquico anterior na sequência de confirmação falhou de forma que nenhum teste subsequente foi realizado.

<sup>5</sup> Regressão logística inclui HbA<sub>1c</sub> basal, taxa de filtração glomerular estimada basal, região geográfica, e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal de 7% ou mais.

EP: erro padrão

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA<sub>1c</sub> a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 25 mg) e de -2,0% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). A redução da HbA<sub>1c</sub> com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg) e de -2,0% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg).

### Empagliflozina e linagliptina como terapia associada à metformina<sup>9</sup>

Nos pacientes não controlados com o uso de metformina, o tratamento com ambas as doses de empagliflozina/ linagliptina (ADF) por 24 semanas proporcionou melhoras estatisticamente significativas na HbA<sub>1c</sub> e na glicemia em jejum (GJ), em comparação com a linagliptina 5 mg e também em comparação com empagliflozina 10 ou 25 mg. Comparadas à linagliptina 5 mg ambas as doses da empagliflozina/linagliptina (ADF) proporcionaram melhoras estatisticamente significativas no peso corporal.

Uma maior proporção de pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal  $\geq 7,0\%$  e que foi tratada com empagliflozina/linagliptina (ADF) atingiu a meta de HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , em comparação com os componentes individuais (Tabela 8).

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram reduzidas em -5,6/-3,6 mmHg (p <0,001 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em -4,1/-2,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, não significativo para PAD) com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA<sub>1c</sub> (Tabela 8) e pressão arterial sistólica e diastólica foram observadas na semana 52, sendo as reduções de -3,8/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e de -3,1/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para a PAS e não significativo para PAD) com 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 linagliptina 5 mg e 6 (4,3%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg.

Tabela 8. Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)<sup>1</sup> de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa como terapia combinada à metformina em pacientes não controlados com metformina.

	<b>empa 25 / lina 5</b>	<b>empa 10 / lina 5</b>	<b>empa 25 mg</b>	<b>empa 10 mg</b>	<b>lina 5 mg</b>
<b>Desfecho primário: HbA<sub>1c</sub> [%] – 24semanas</b>					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 <sup>1,2</sup>	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparação vs. empagliflozina <sup>1</sup>	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	-	-	-
IC 95%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	-	-	-
IC 95%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
<b>HbA<sub>1c</sub> [%] - 52 semanas<sup>4</sup></b>					
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 <sup>1,2</sup>	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina <sup>1</sup>	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	-	-	-
<b>Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas</b>					
Número de pacientes analisados	133	134	139	136	127
Média Basal (EP)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 <sup>1,2</sup>	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparação vs. empagliflozina <sup>1</sup>	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	-	-	-
IC 95%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	-	-	-
Valor de p	<0,0001	0,0015	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					

Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	-	-	-
IC 95%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
<b>Desfecho secundário: peso corporal [kg] – 24 semanas</b>					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 <sup>1,2,3</sup>	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparação vs. linagliptina 5 mg <sup>1</sup>					
Média ajustada <sup>2</sup> (EP)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	-	-	-
IC 95%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
<b>Desfecho secundário: pacientes com HbA<sub>1c</sub> &lt;7% - 24 semanas</b>					
Número de pacientes, n (%)	123 (100)	128 (100)	132 (100)	125 (100)	119 (100)
HbA <sub>1c</sub> <7% na semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparação <sup>5</sup> vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	4,191	4,500	-	-	-
IC 95%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
Comparação <sup>5</sup> vs. lina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,495	2,795	-	-	-
IC 95%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	-	-	-
Valor de p	<0,0001	0,0005	-	-	-

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

<sup>2</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação

<sup>3</sup> Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA<sub>1c</sub> basal, taxa de filtração glomerular estimada basal avaliada pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25/lina 5 vs. empa 25: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10/lina 5 vs. empa 10: -0,07 kg (-0,91, 0,77))

<sup>4</sup> Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários

<sup>5</sup> Regressão logística inclui HbA<sub>1c</sub> basal, taxa de filtração glomerular estimada basal (MDRD), região geográfica e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal de 7% ou mais

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA<sub>1c</sub> a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,8% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,001 versus empagliflozina 25 mg) e -1,8% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). Com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg a redução de HbA<sub>1c</sub> a partir do basal foi de -1,6% em 24 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg) e de -1,5% em 52 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg).

### Empagliflozina vs. placebo em pacientes não controlados em tratamento com metformina e linagliptina<sup>13</sup>

Em pacientes não adequadamente controlados com metformina e linagliptina, o tratamento de 24 semanas com ambas as doses (10 mg e 25 mg) de empagliflozina mostrou melhora estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub>, GJ e peso corporal quando comparado com placebo (com terapia basal de linagliptina 5mg). Uma diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal ≥7,0% e tratados com empagliflozina atingiram o alvo de HbA<sub>1c</sub> <7% comparado com o placebo (com terapia basal com linagliptina 5 mg (Tabela 9)). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina, 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 9. 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 <sup>1</sup>	empagliflozina 25 mg <sup>1</sup>	Placebo <sup>2</sup>

<b>HbA1c (%) – 24 semanas<sup>3</sup></b>			
n	109	110	106
Média basal	7,97	7,97	7,96
Alteração do basal (média ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) <sup>2</sup>	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	-
<b>GJ (mg/dL) – 24 semanas<sup>3</sup></b>			
n	109	109	106
Média basal	167,9	170,1	162,9
Alteração a partir do 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	-
<b>Peso Corporal – 24 semanas<sup>3</sup></b>			
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%) <sup>1</sup>	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	-
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que alcançaram HbA1c &lt;7% – 24 semanas<sup>4</sup></b>			
n	100	107	100
Pacientes (%) alcançando A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparação vs. placebo (razão de probabilidade) (IC 95%) <sup>5</sup>	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	-

<sup>1</sup> Os pacientes randomizados para o grupo empagliflozina 10 mg estavam recebendo empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ou empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg com metformina de suporte.

<sup>2</sup> Os pacientes randomizados para o grupo do placebo estavam recebendo placebo mais linagliptina 5 mg com metformina de suporte.

<sup>3</sup> Modelo MMRM em FAS (CO) inclui a HbA1c basal, a TFG basal (MDRD), a região geográfica, visitas, tratamento, e visitas devido a interações com o tratamento. Para GJ, a GJ basal também está incluída. Para o peso, o peso basal também está incluído.

<sup>4</sup> Não avaliado para a significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para os desfechos secundários.

<sup>5</sup> A regressão logística em FAS (NCF) inclui HbA1c basal, TFG 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 tratamento com empagliflozina associada à metformina, em comparação com a glimepirida<sup>5</sup>**

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)<sup>4</sup> em um estudo controlado por medicação ativa comparando empagliflozina à glimepirida como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

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

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

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

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

<sup>4</sup> 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 metformina<sup>14</sup>

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 HbA<sub>1c</sub> em comparação com placebo (Tabela 11). Uma maior proporção de pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal  $\geq$  7,0% (19,5% empagliflozina 10 mg, 31,0% empagliflozina 25 mg) atingiu a meta de HbA<sub>1c</sub> < 7% em comparação com placebo (15,1%).

Na semana 52, o tratamento com empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> 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)<sup>5</sup> de um estudo controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada a múltiplas doses diárias de insulina com metformina<sup>2</sup>

<b>empagliflozina como terapia associada à insulina + metformina</b>	<b>Placebo</b>	<b>empagliflozina 10 mg</b>	<b>Empagliflozina 25 mg</b>
n	188	186	189
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) na semana 18</b>			
Média basal	8,33	8,39	8,29
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
n	115	119	118
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) na semana 52<sup>3</sup></b>			
Média basal	8,25	8,40	8,37
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
n	113	118	118

<b>Pacientes (%) com HbA1c basal <math>\geq</math> 7% que atingiram HbA1c &lt; 7% na semana 52<sup>4</sup></b>	26,5	39,8	45,8
n	188	186	189
<b>GJ (mg/dL) na semana 52<sup>5</sup></b>			
Média basal	151,6	159,1	150,3
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,3	-19,7	-23,7
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-19,3 (-27,9, -10,8)	-23,4 (-31,8, -14,9)
n	115	118	117
<b>Dose de insulina (UI/dia) na semana 52<sup>3</sup></b>			
Média basal	89,94	88,57	90,38
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
n	115	119	118
<b>Peso corporal (kg) na semana 52<sup>3</sup></b>			
Média basal	96,34	96,47	95,37
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	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
<b>PAS (mmHg)<sup>6</sup></b>			
Média basal	132,6	134,2	132,9
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-2,6	-3,9	-4,0
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4 (-3,7, 0,8)

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

<sup>2</sup> Semana 18: FAS; Semana 52: PPS-completados-52.

<sup>3</sup> 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).

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

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

<sup>6</sup> Semana 52: FAS

\* Valor de p <0,0001

\*\* Valor de p <0,0015

### Empagliflozina como terapia associada à insulina basal<sup>6</sup>

Avaliar-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 HbA<sub>1c</sub> em relação ao placebo. Uma maior proporção de pacientes com HbA<sub>1c</sub> basal  $\geq$  7,0% alcançou HbA<sub>1c</sub> alvo < 7% em comparação com o placebo. Após 78 semanas, a empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> 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 e -0,3 mmHg para o placebo.

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

<b>Terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia</b>	<b>Placebo</b>	<b>empagliflozina 10 mg</b>	<b>empagliflozina 25 mg</b>
n	125	132	117
<b>HbA1c (%) na semana 18</b>			
Média Basal	8,10	8,26	8,34
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71

Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
n	112	127	110
<b>HbA1c (%) na semana 78</b>			
Média Basal	8,09	8,27	8,29
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
n	112	127	110
<b>Dose de insulina basal (UI/por dia) na semana 78</b>			
Média Basal	47,84	45,13	48,43
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-	-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

<sup>1</sup> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 semanas<sup>7</sup>

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 JARDIANCE levou a uma redução estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub>, 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 JARDIANCE 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
	<b>Taxa de filtração glomerular ≥ 60 a &lt; 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>			<b>Taxa de filtração glomerular ≥ 30 a &lt; 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	
n	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Média Basal	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (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
<b>Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c &lt; 7%<sup>2</sup></b>					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
n	95	98	97	187	187
<b>Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>2</sup></b>					
Média Basal	144,8	146,0	148,4	153,4	134,0
Alteração na partir do basal <sup>1</sup>	5,7	-13,9	-18,1	10,2	-9,3
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (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
<b>Peso corporal (kg)<sup>2</sup></b>					
Média Basal	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98

Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (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
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Média Basal	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)	-	-4,28 (-6,88, -1,68)

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

<sup>2</sup> 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 HbA<sub>1c</sub> 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, HbA<sub>1c</sub> basal média 11,15%) resultou em uma redução clinicamente significativa na HbA<sub>1c</sub> 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 arterial<sup>8</sup>

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 HbA<sub>1c</sub>, 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)<sup>3</sup> em um estudo de JARDIANCE 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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) na semana 12</b>			
Média Basal	7,90	7,87	7,92
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>PAS de 24 horas na semana 12<sup>2</sup></b>			
Média Basal	131,72	131,34	131,18
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,48	-2,95	-3,68



Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>PAD de 24 horas na semana 12<sup>2</sup></b>			
Média Basal	75,16	75,13	74,64
Alteração a partir do basal <sup>1</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Diferença em relação ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)	-	-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>1</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação.

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

<sup>3</sup> 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 cardiovascular<sup>14</sup>

O estudo EMPA-REG OUTCOME® é um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que investiga o efeito de JARDIANCE 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 JARDIANCE (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 m<sup>2</sup>, 17,8% de 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 7,7% de 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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

JARDIANCE 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).

JARDIANCE também melhorou a sobrevida global (Tabela 15 e Figura 2), que foi guiada por uma redução na morte cardiovascular com JARDIANCE. Enquanto JARDIANCE 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
<b>Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal, n (%)</b>	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
<b>Morte CV, n (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,62 (0,49; 0,77)
Valor de p	-	<0,0001
<b>IM não fatal, n (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,87 (0,70; 1,09)
Valor de p	-	0,2189
<b>AVC não fatal, n (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	1,24 (0,92; 1,67)
Valor de p	-	0,1638
<b>Mortalidade por todas as causas, n (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,68 (0,57; 0,82)
Valor de p	-	<0,0001
<b>Mortalidade não CV, n (%)</b>	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

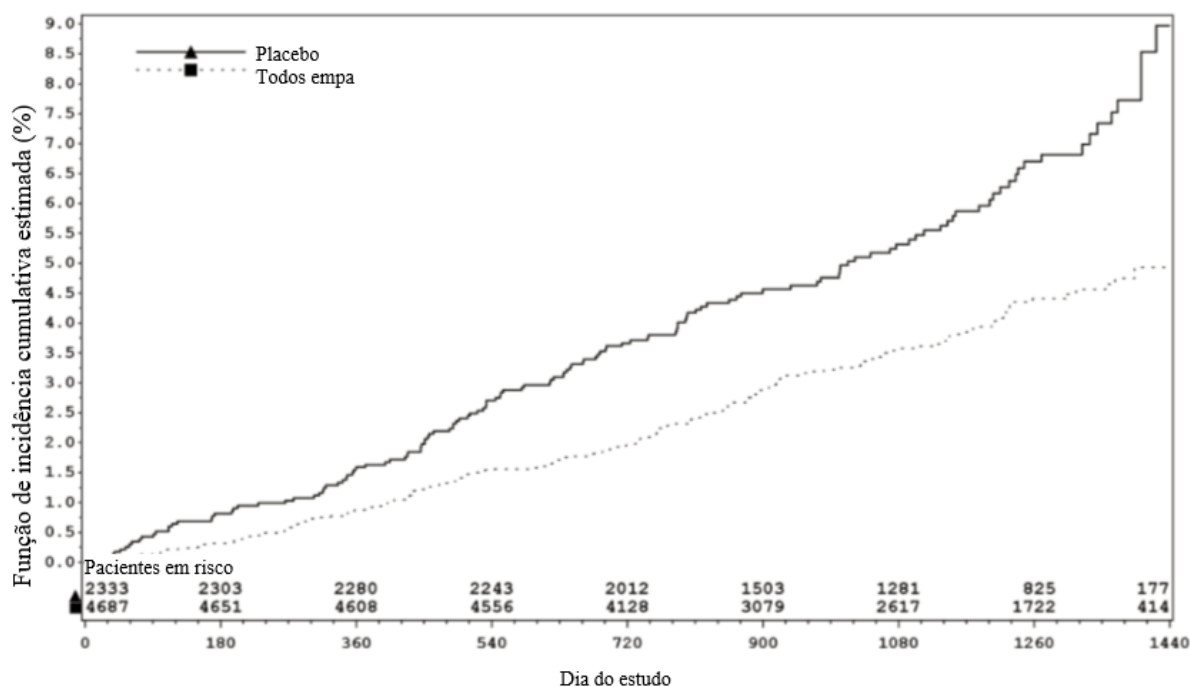
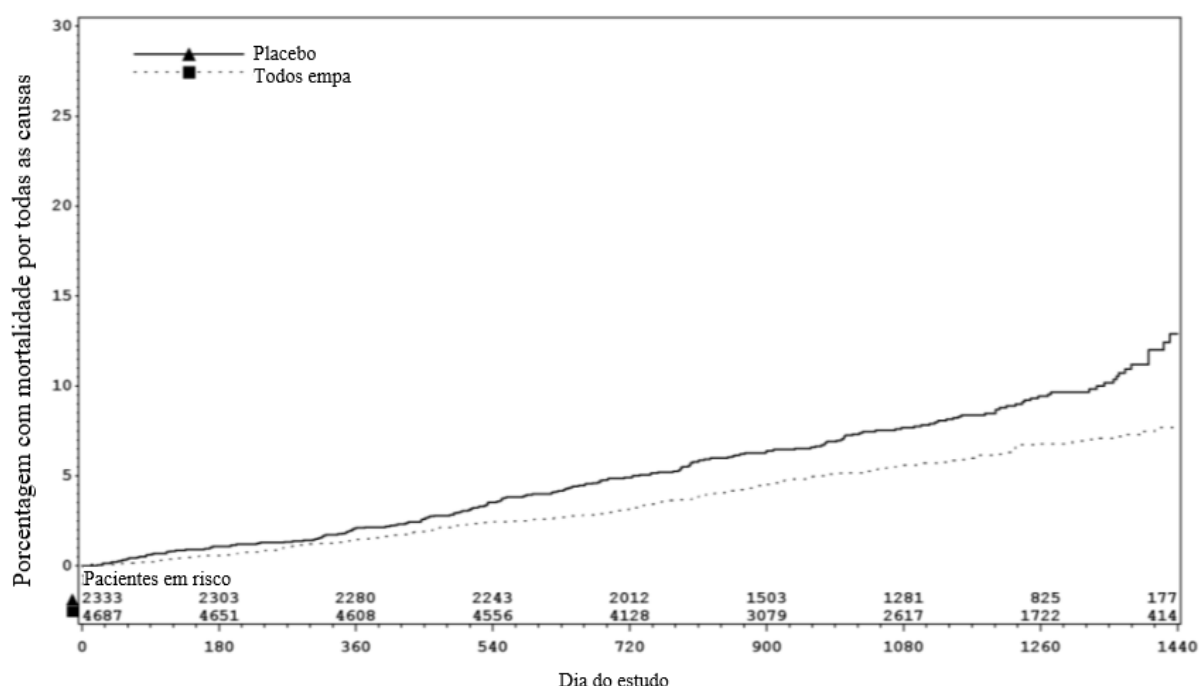


Figura 2. Tempo para ocorrência de mortalidade por todas as causas \*



\* 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

JARDIANCE 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\*)

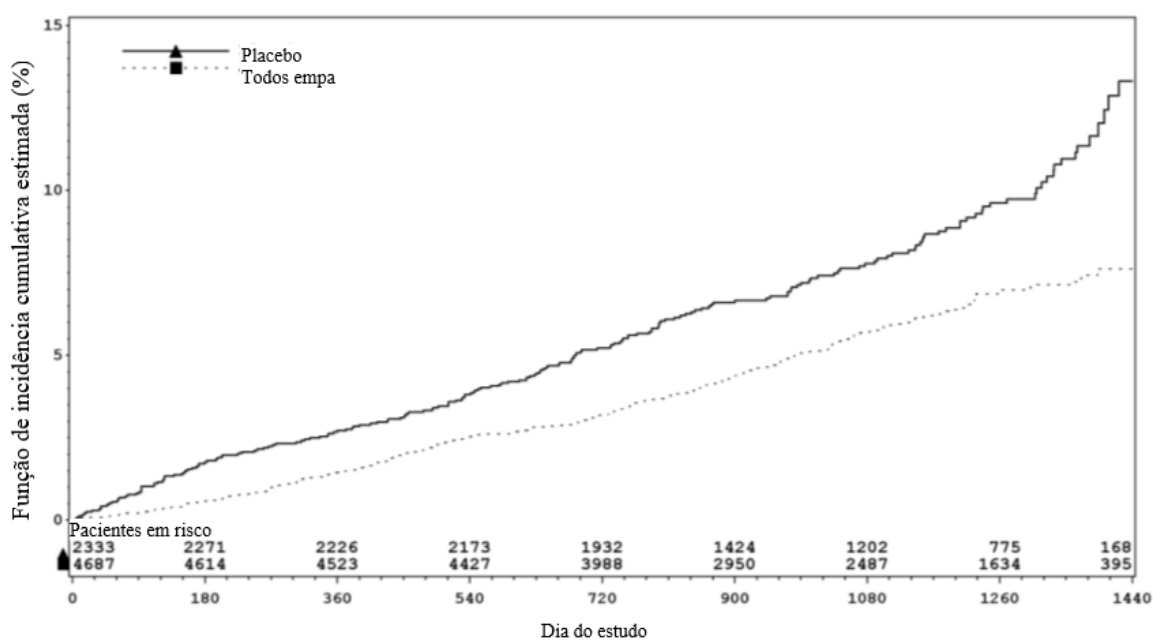
	Placebo	empagliflozina** (10 e 25 mg, agrupado)
n	2333	4687
<b>Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV (exceto AVC fatal), n (%) ***</b>	198 (8,5)	265 (5,7)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,66 (0,55; 0,79)
Valor de p	-	< 0,0001
<b>Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização, n (%)</b>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


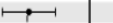


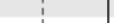











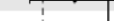














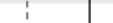












Figura 3. Tempo para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV\*



\* 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 JARDIANCE 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\*. \*\*

	Morte cardiovascular			Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte CV		
			Razão de risco (IC 95%)	Valor de p por interação	Razão de risco (IC 95%)	Valor de p por interação
	Empagliflo- zina	Placebo				
Todos os pacientes	4687	2333		0,21		0,09
Idade						
<65 anos	2596	1297				
≥65 anos	2091	1036				
Sexo						
Masculino	3336	1680		0,32		0,70
Feminino	1351	653				
Raça						
Branca	3403	1678		0,43		0,72
Asiática	1006	511				
Negra/Afro-Americana	237	120				
Hemoglobina glicada						
<8,5%	3212	1607		0,51		0,83
≥8,5%	1475	726				
Índice de massa corporal						
<30 kg/m²	2279	1120		0,05		0,16
≥30 kg/m²	2408	1213				
Controle da pressão arterial						
PAS ≥140 mmHg e/ou PAD ≥90 mmHg	1780	934		0,44		0,31
PAS <140 mmHg e/ou PAD <90 mmHg	2907	1399				
Taxa de filtração glomerular estimada						
≥90 mL/min/1,73 m²	1050	488		0,15		0,69
60 a 90 mL/min/1,73 m²	2425	1238				
<60 mL/min/1,73 m²	1212	607				
Razão albumina/creatinina na urina						
<30 mg/g	2789	1382		0,22		0,19
≥30 a 300 mg/g	1338	675				
>300 mg/g	509	260				
Insulina						
Não	2435	1198		0,92		0,87
Sim	2252	1135				
Metformina						
Não	1228	599		0,07		0,18
Sim	3459	1734				
<hr/>						
JARDIANCE_Bula Profissional						

Estatinas/ezetimibe			0,23	0,47
Não	1029	551		
Sim	3658	1782		
Inibidor de ECA/ERB			0,86	0,63
Não	889	465		
Sim	3798	1868		
Betabloqueadores			0,99	0,63
Não	1631	835		
Sim	3056	1498		
Diuréticos			0,46	0,62
Não	2640	1345		
Sim	2047	988		

Favorece a empagliflozina Favorece o placebo Favorece a empagliflozina Favorece o placebo

\* 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, JARDIANCE 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
<b>Nefropatia nova ou agravada, n (%)</b>	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
<b>Duplicação do nível de creatinina sérica**, n (%)</b>	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
<b>Novo surgimento de macroalbuminúria***, n (%)</b>	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
<b>Início da terapia de substituição renal contínua, n (%)</b>	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
<b>Morte devido à doença renal, n (%)****</b>	0	3 (0,1)

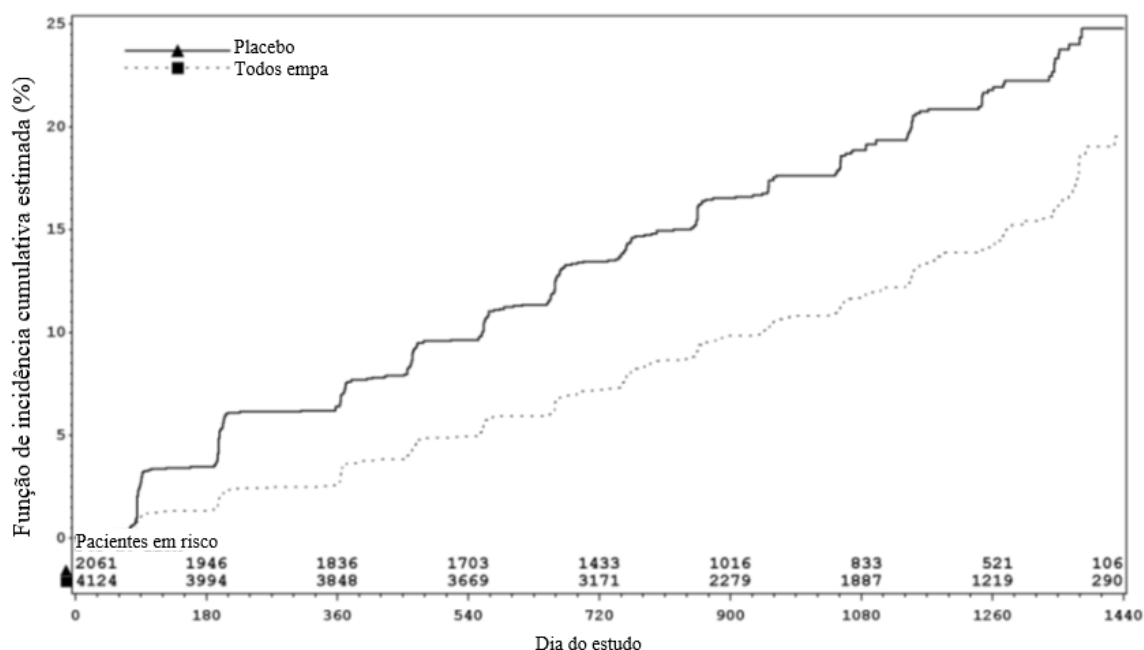
\* Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

\*\* Acompanhado por TFG  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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

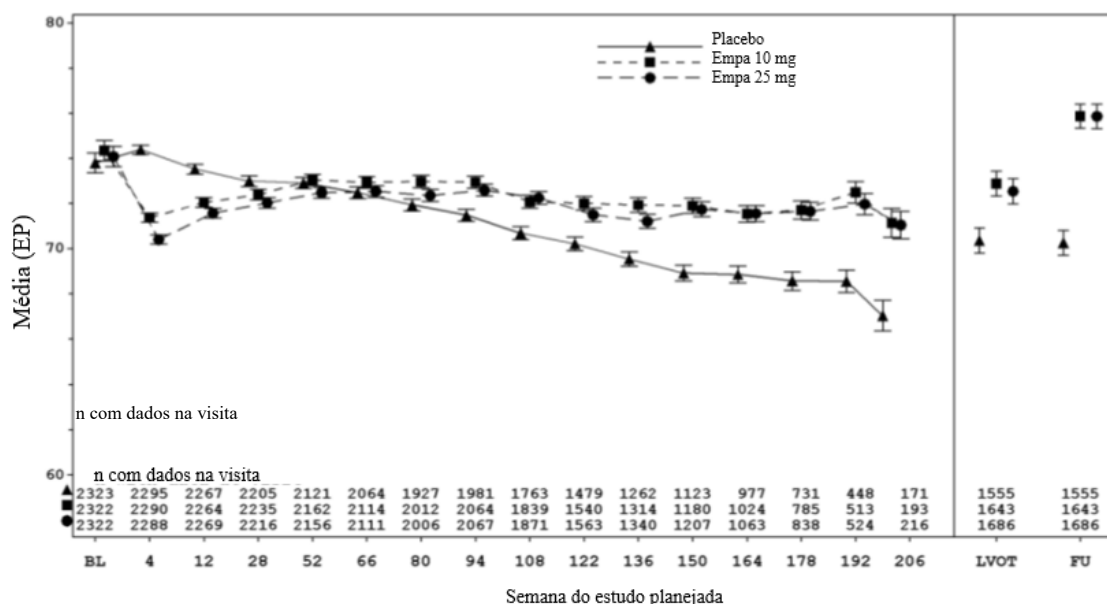
\*\*\*\* Devido à baixa taxa de evento, a RR não foi calculada.

Figura 5. Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada



O tratamento com empagliflozina preservou a TFGe, e a TFGe 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. TFGe ao longo do tempo\*



\* Resultados de MMRM da TFGe (MDRD) (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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
<b>Mortalidade CV</b>		
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)
<b>Mortalidade por todas as causas</b>		
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)
<b>Hospitalizações por insuficiência cardíaca</b>		
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)
<b>Doença renal em fase terminal**</b>		
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 mg<sup>10</sup>.

## • Insuficiência Cardíaca

### **Empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida<sup>15</sup>**

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 TFGe (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-neprilissina (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<sub>e</sub> foi de 62,0 mL/min/1,73m<sup>2</sup> 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<sub>e</sub> ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, 24,1% de 45 a < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, 18,6% de 30 a < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 5,3% de 20 a < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

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<sub>e</sub> (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
<b>Tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, n (%)</b>	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
<b>Morte CV, n (%)*</b>	202 (10,8)	187 (10,0)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,92 (0,75, 1,12)
Valor de p		0,4113
<b>Hospitalização por IC (primeira ocorrência), n (%)*</b>	342 (18,3)	246 (13,2)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,69 (0,59, 0,81)
Valor de p		< 0,0001
<b>Hospitalização por IC (primeira ocorrência e recorrência), n de eventos</b>	553	388
Razão de risco vs placebo (IC 95,04%)**		0,70 (0,58, 0,85)
Valor de p		0,0003
<b>Taxa de declínio TFG<sub>e</sub> (CKD-EPI)<sub>cr</sub> (mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano)</b>	-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<sub>e</sub> = 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 95,04% 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<sub>e</sub> foi analisado com base no conjunto tratado.

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



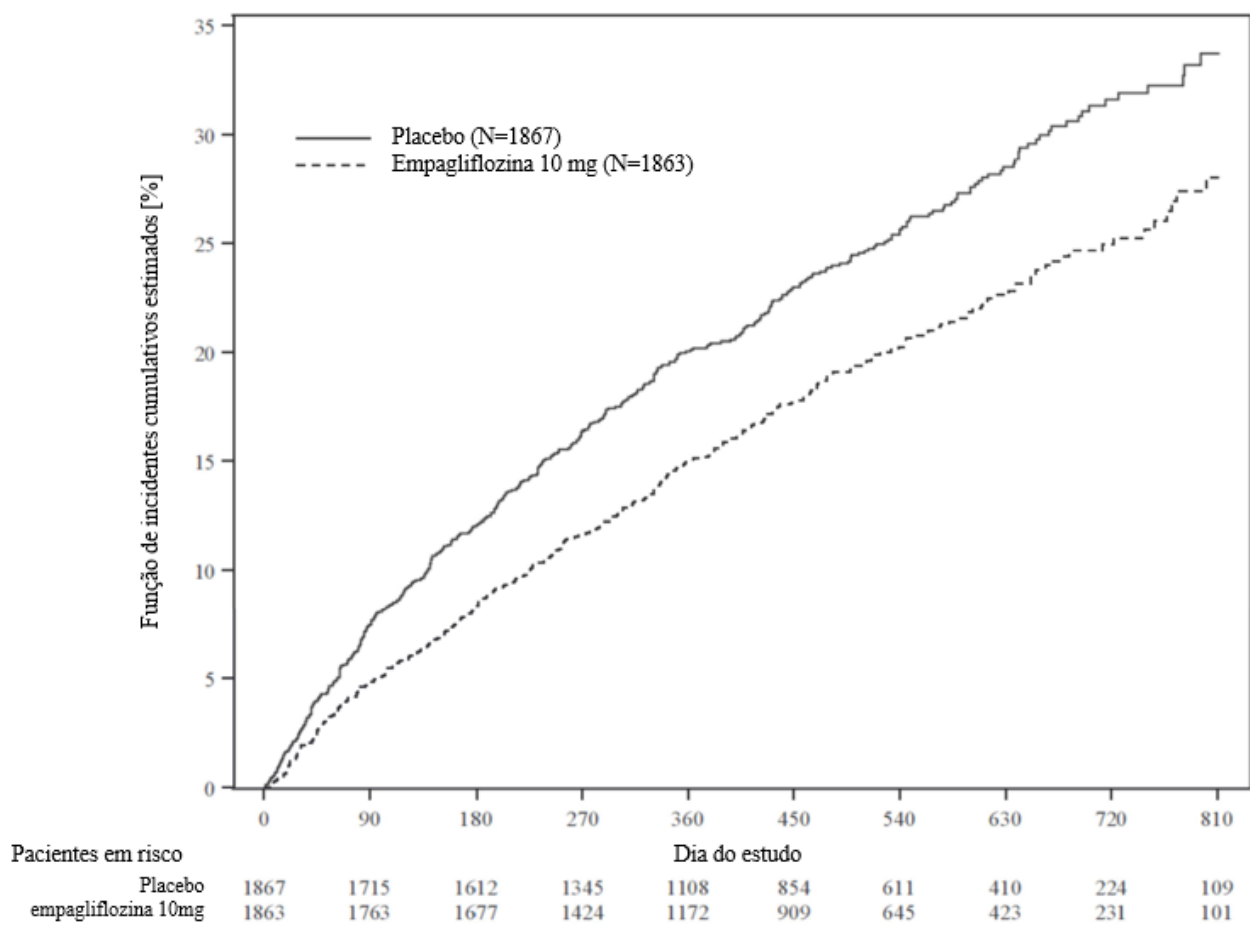
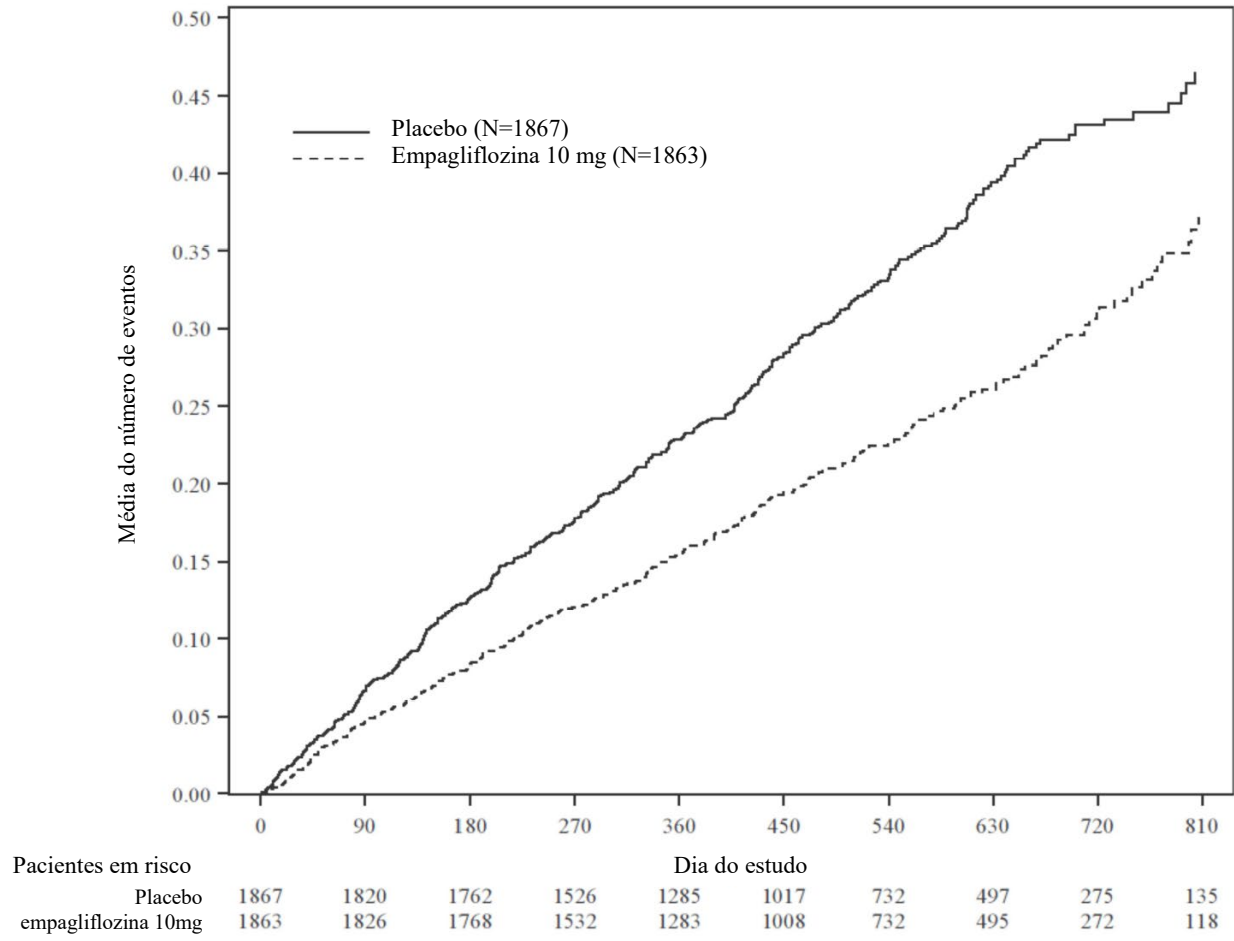
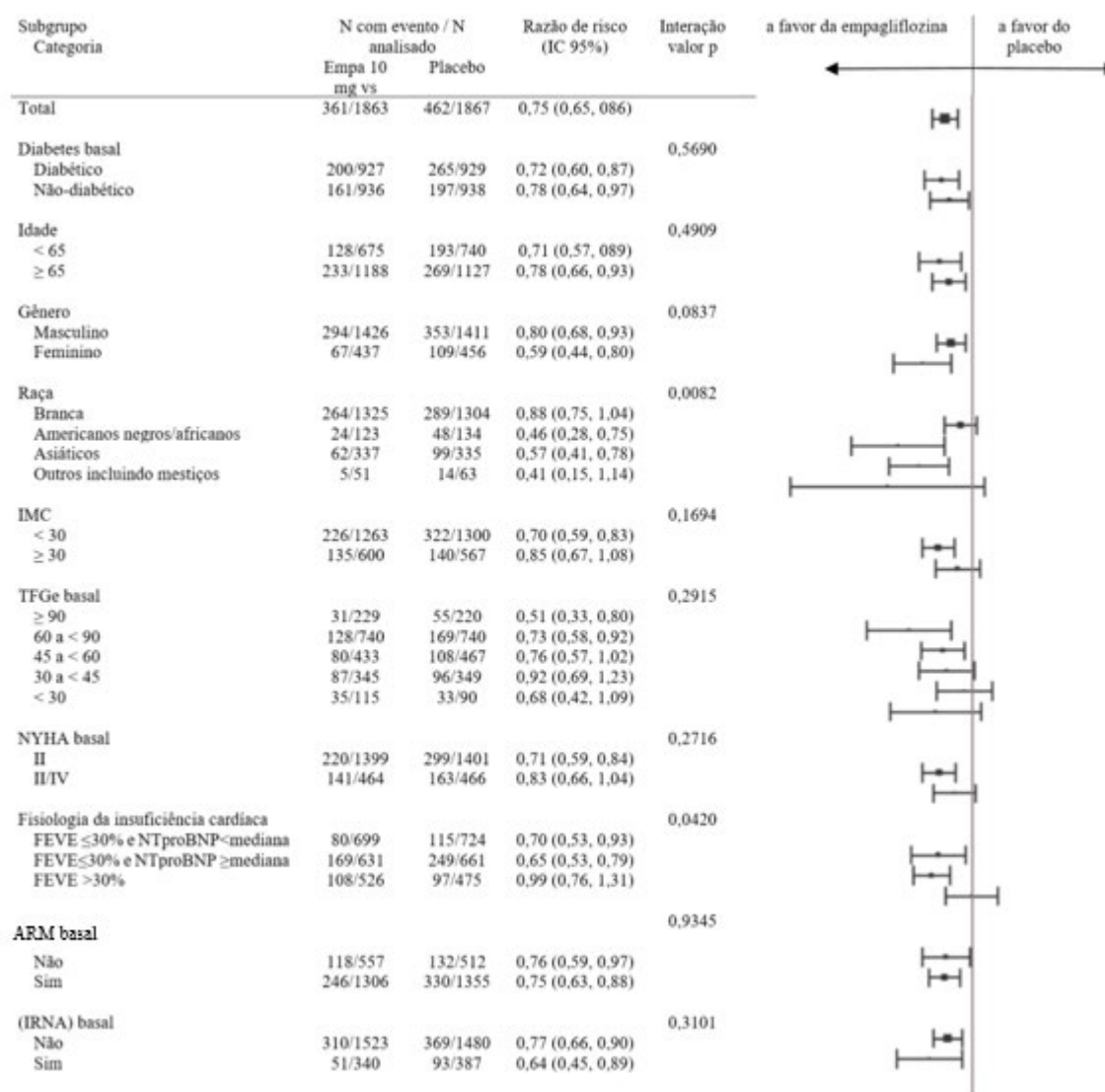


Figura 8 Tempo para o evento declarado como hospitalização por IC



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

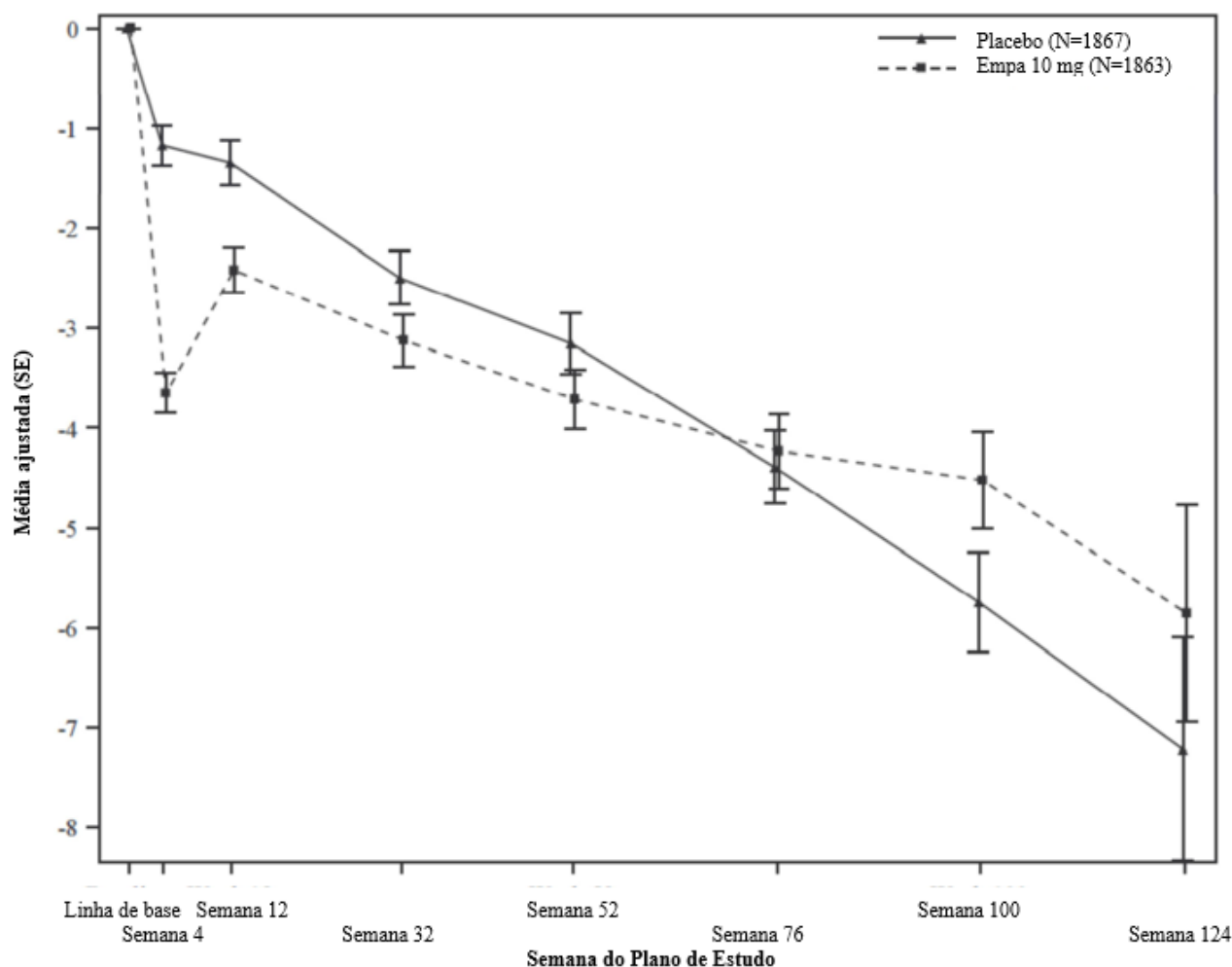
IRNA = Inibidor dos receptores de neprilisina e angiotensina

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/1,73m<sup>2</sup>) 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).

JARDIANCE 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

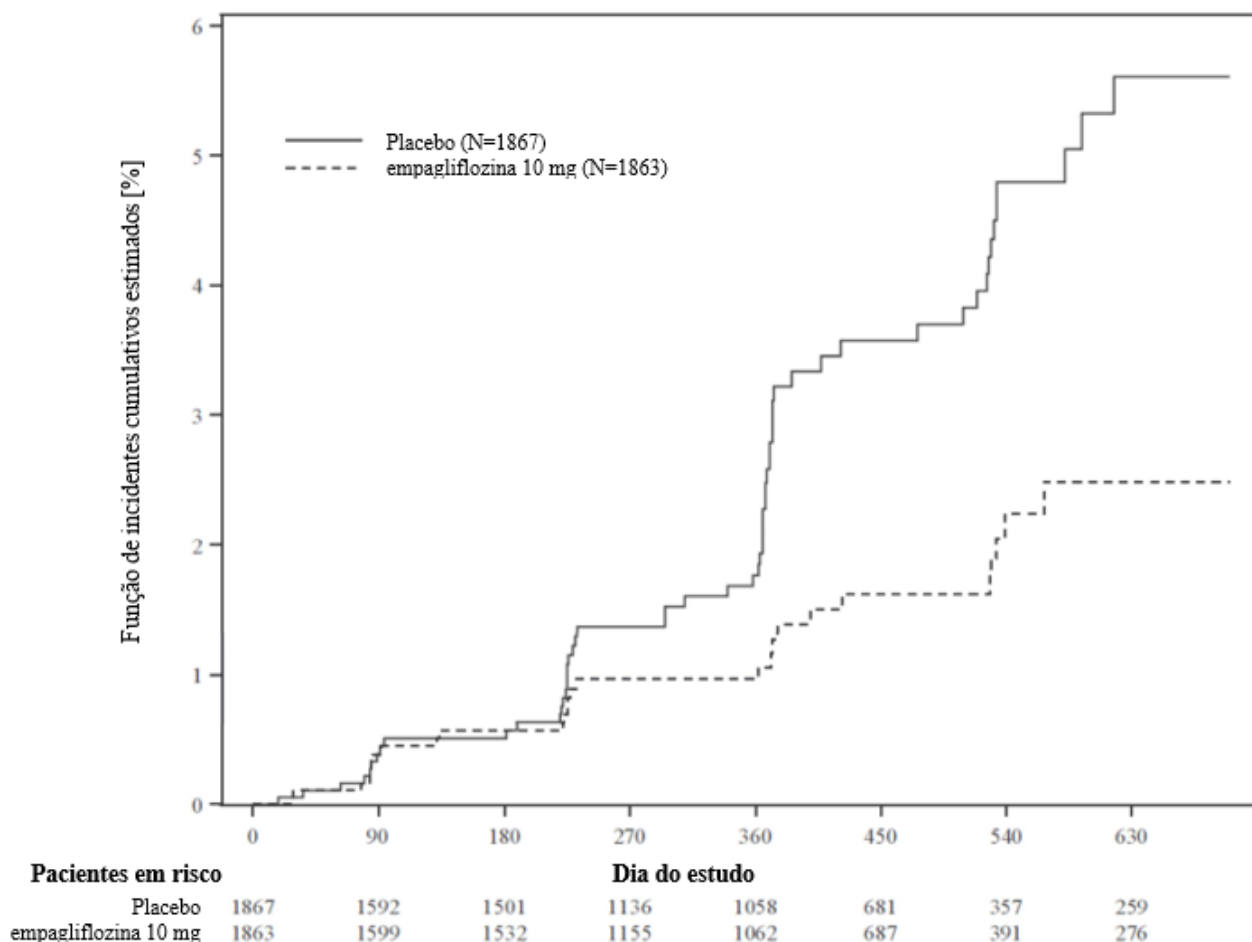
	Placebo	empagliflozina (10 mg)
n	1867	1863
<b>Número de pacientes com desfecho composto renal, n (%)</b>	58 (3,1)	30 (1,6)
RR (IC 95%)		0,50 (0,32, 0,77)
valor de p (nominal)		0,0019
<b>Redução sustentada da TFGe ≥ 40% como primeiro evento, n (%)</b>	50 (2,7)	27 (1,4)
<b>TFGe sustentada &lt; 15 (basal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

Desfecho composto renal é definido como diálise crônica ou transplante renal ou redução sustentada de ≥ 40% TFGe (CDK-EPI)cr ou TFGe (CKD-EPI)cr sustentada < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (< 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para pacientes com TFGe (CKD-EPI)cr <

30mL/min/1,73m<sup>2</sup> 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<sub>e</sub> (CKD-EPI)<sub>cr</sub> 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<sub>e</sub>). Se não houver medições adicionais ≥ 30 dias após a observação da redução da TFG<sub>e</sub> e o paciente falecer dentro de 60 dias após essa medição, a redução da TFG<sub>e</sub> 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<sup>16</sup>**

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 TFG<sub>e</sub> (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 TFG<sub>e</sub> foi de 60,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e a mediana da razão albumina/creatinina urinária (UACR) foi 21mg/g. Aproximadamente metade dos pacientes (50,1%) tinham um TFG<sub>e</sub> ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 26% de 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 18,6% de 30 a < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 4,9% de 20 a < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 reduziu significativamente a taxa de declínio da TFG<sub>e</sub> (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
<b>Tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, n (%)</b>	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
<b>Morte CV, n (%)*</b>	244 (8,2)	219 (7,3)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,91 (0,76, 1,09)
Valor de p		0,2951
<b>Hospitalização por IC (primeira ocorrência), n (%)*</b>	352 (11,8)	259 (8,6)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,71 (0,60, 0,83)
Valor de p		< 0,0001
<b>Hospitalização por IC (primeira ocorrência e recorrência), n de eventos</b>	541	407
Razão de risco vs placebo (IC 95,03%)**		0,73 (0,61, 0,88)
Valor de p		0,0009
<b>Taxa de declínio TFG<sub>e</sub> (CKD-EPI)cr (mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano)</b>	-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, TFG<sub>e</sub> = 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 95,03% 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 TFG<sub>e</sub> foi analisado com base no conjunto tratado.

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

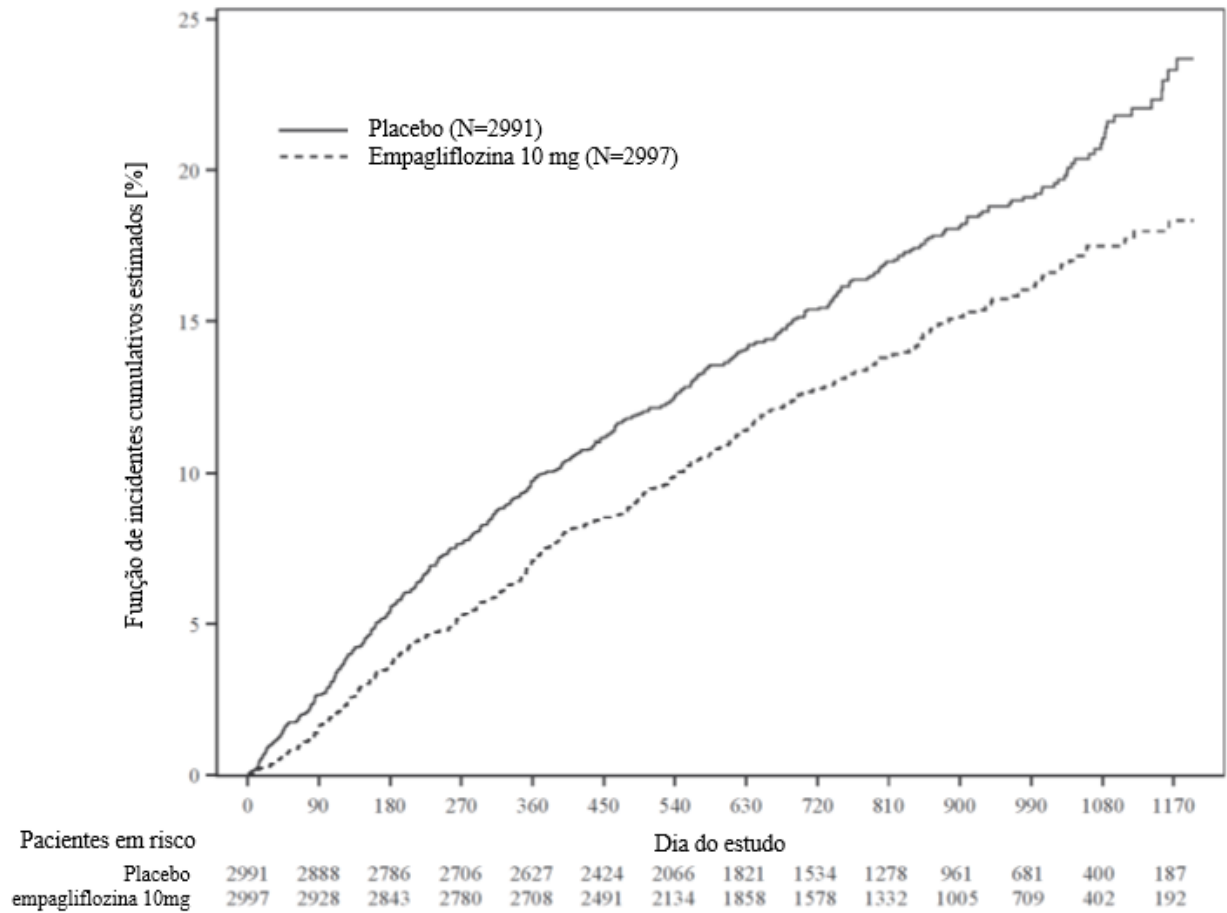
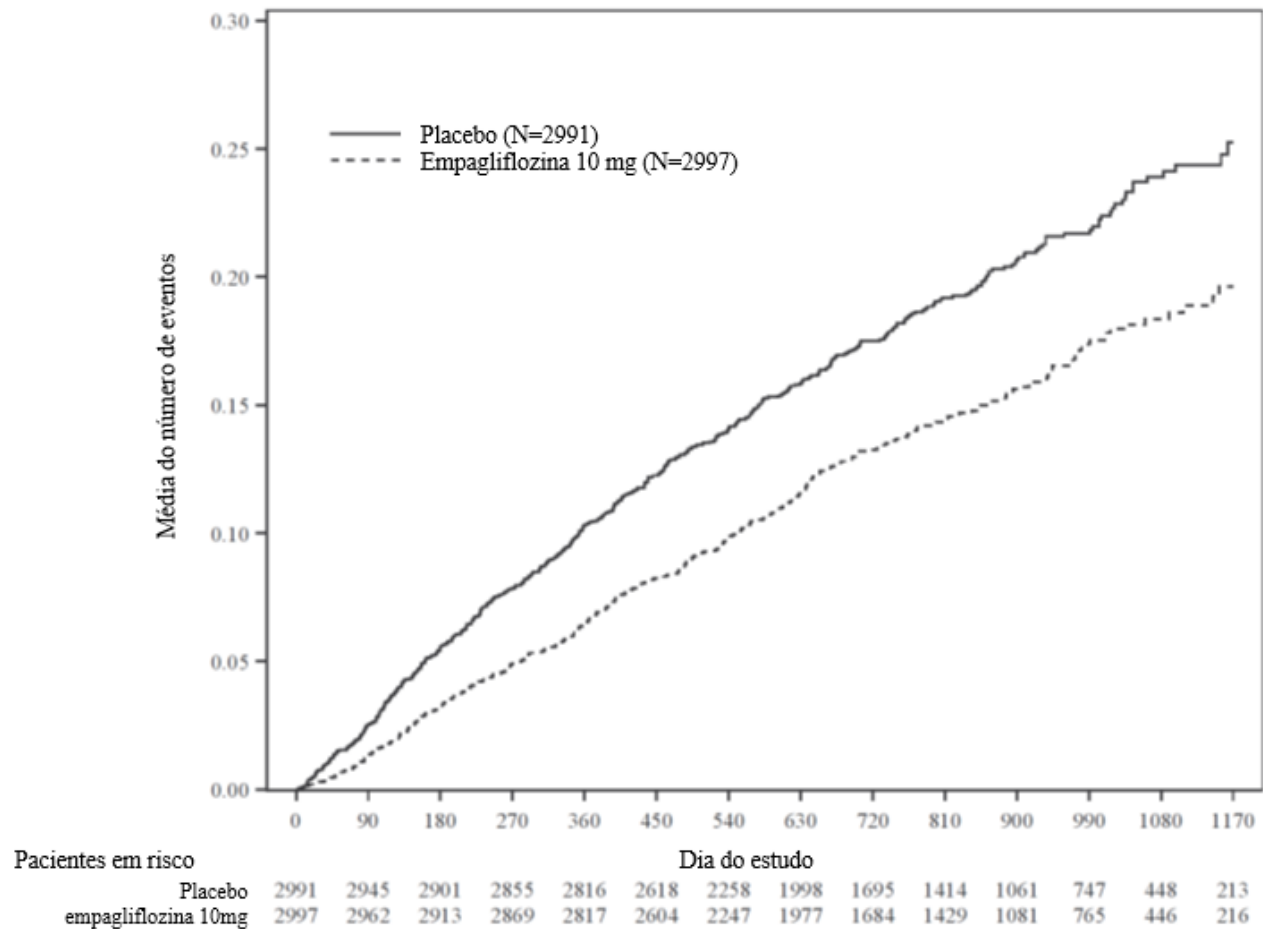


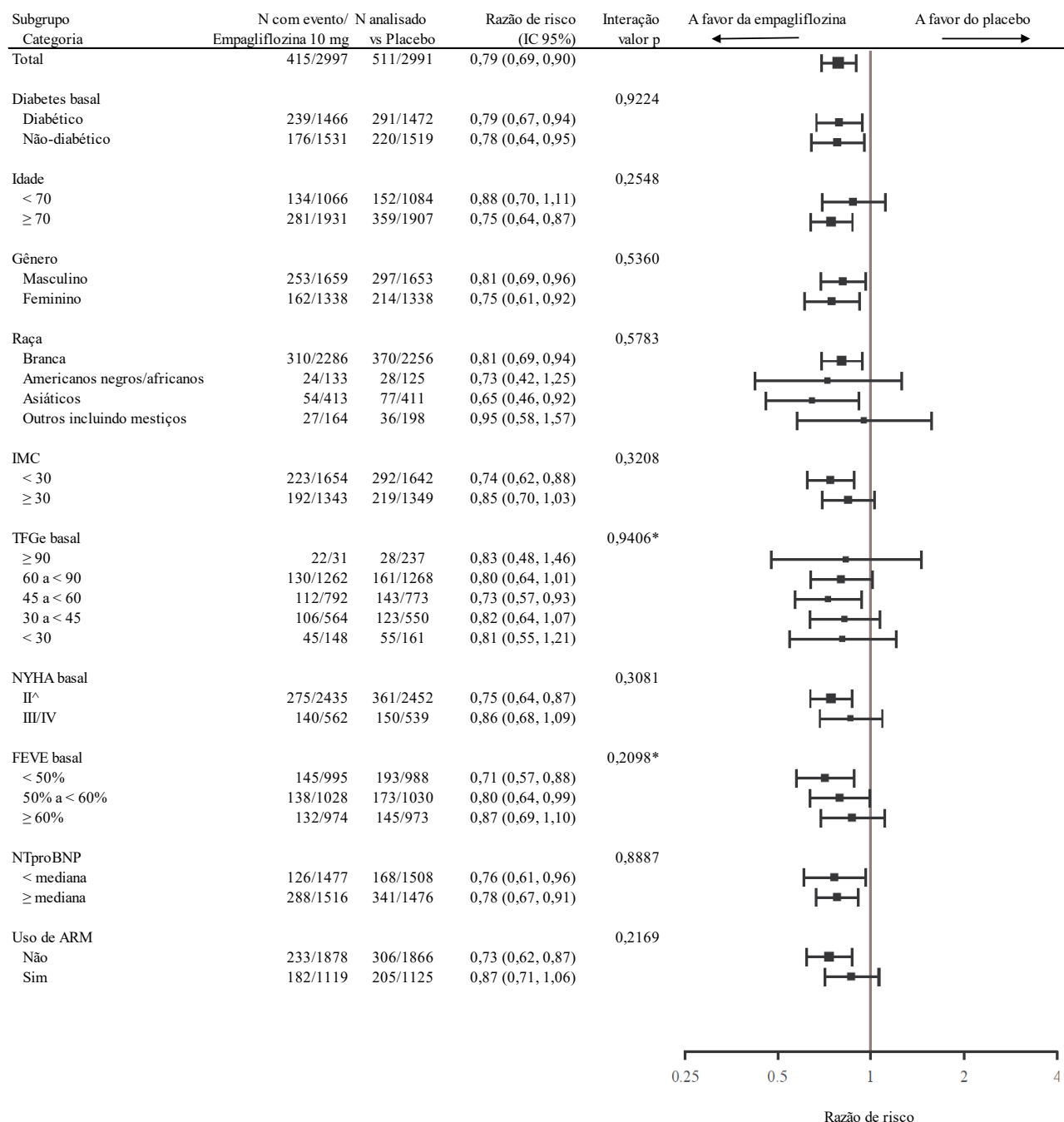
Figura 13 Tempo para o evento declarado como hospitalização por IC



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 TFG<sub>e</sub> até de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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

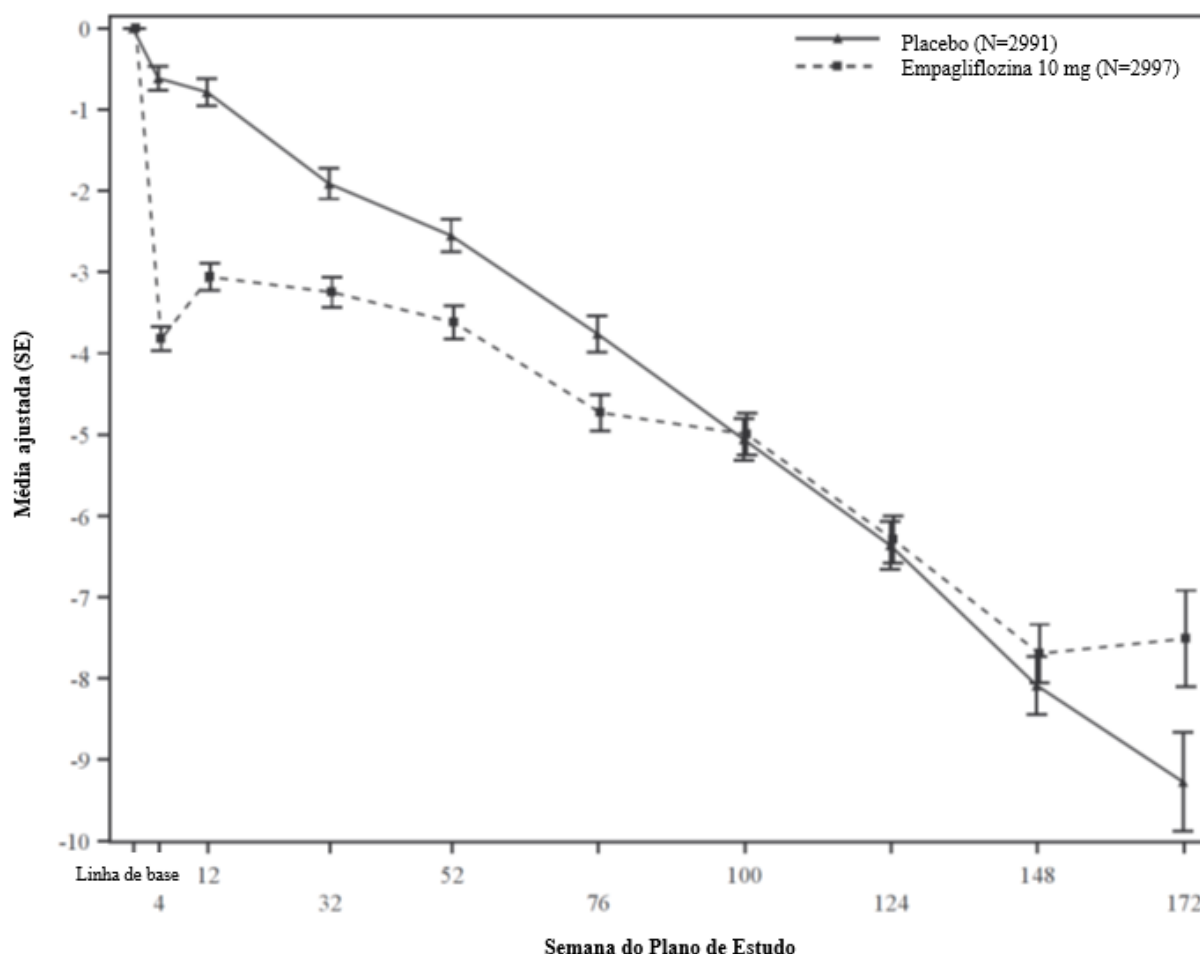
<sup>^</sup>4 pacientes com NYHA classe I são contados no subgrupo NYHA classe II

\*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/1,73m<sup>2</sup>) MMRM com o tempo, conjunto randomizado. O número de pacientes que proveram 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 TFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 22,8% de 45 a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 25,3% de 30 a  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 8,3% de 20 a  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 JARDIANCE 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 <sup>1</sup> [100%]	39162	
Ganhos baseados no tempo até a morte [%]	4,01	7,15
Ganhos baseados na frequência de EIC <sup>2</sup> [%]	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 <sup>3</sup> no dia 90 [%]	27,48	35,91
Empates [%]	6,41	
Taxa de ganho versus placebo [Ganho da empagliflozina/ Ganho do placebo] (95% IC) <sup>4</sup>		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

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

<sup>2</sup> Frequência com base em eventos até o primeiro dos dois tempos de censura

<sup>3</sup> Com base na imputação múltipla com 100 interações

<sup>4</sup> 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 <sup>17</sup>

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 (TFG  $\geq 20$  -  $< 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>; ou TFG  $\geq 45$  -  $90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> com relação albumina-creatinina na urina (RACU)  $\geq 200$  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 TFG  $\geq 40\%$  desde a randomização, TFG sustentada  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 TFG basal média foi 37,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 21,2% dos pacientes tinham TFG de  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 44,3% de 30 a  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 34,5%  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incluindo 254 pacientes com TFG  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A mediana da RACU foi 329 mg/g; 20,1% dos pacientes tinham RACU  $< 30$  mg/g; 28,2% tinham RACU de 30 a  $\leq 300$  mg/g e 51,7% tinham RACU  $> 300$  mg/g; 41,1% dos pacientes tinham 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 28% comparado ao placebo (razão de risco de 0,72, IC 95% 0,59 a 0,89, valor nominal de  $p = 0,0017$ ). 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
<b>Tempo até a primeira ocorrência de progressão da doença renal (declínio sustentado da TFG <math>\geq 40\%</math> em relação à TFG da randomização, TFG <math>&lt; 10</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sustentada doença renal em fase terminal (DRFT)*, ou morte renal) ou morte cardiovascular, N (%)</b>	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		$< 0,0001$
<b>Declínio sustentado da TFG <math>\geq 40\%</math> em relação à TFG da randomização, N (%)</b>	474 (14,3)	359 (10,9)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,70 (0,61, 0,81)
valor de p		$< 0,0001$
<b>DRT* ou TFG <math>&lt; 10</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sustentada N (%)</b>	222 (6,7)	157 (4,8)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,55, 0,84)
valor de p		0,0002
<b>Morte renal, N (%)**</b>	4 (0,1)	4 (0,1)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		
valor de p		
<b>Morte cardiovascular, N (%)</b>	70 (2,1)	59 (1,8)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,83 (0,59, 1,17)
valor de p		0,2932
<b>Ocorrência de hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente), N de eventos</b>	1895	1612
Razão de risco vs. placebo (IC 99,03%)		0,86 (0,76, 0,98)
valor de p		0,0022
<b>Tempo até a primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, N (%)</b>	153 (4,6)	131 (4,0)
Razão de risco vs. placebo (IC 98,55%)		0,84 (0,63, 1,12)
valor de p		0,1363
<b>Hospitalização por insuficiência cardíaca (primeira ocorrência), N (%)</b>	107 (3,2)	88 (2,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,80 (0,60, 1,06)
valor de p		0,1262

<b>Tempo até mortalidade por todas as causas, N (%)</b>	168 (5,1)	149 (4,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 97,1%)		0,87 (0,68, 1,11)
valor de p		0,2122

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

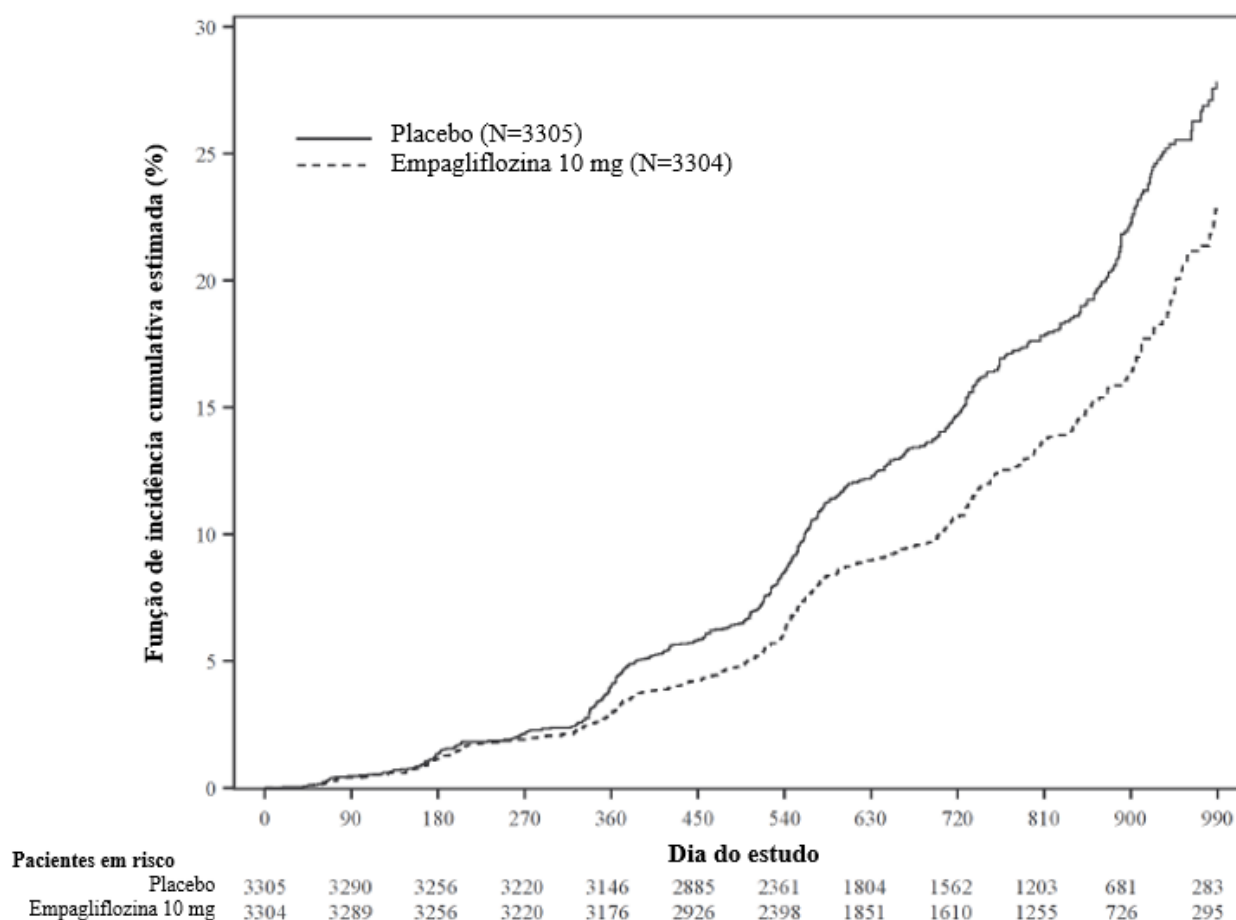
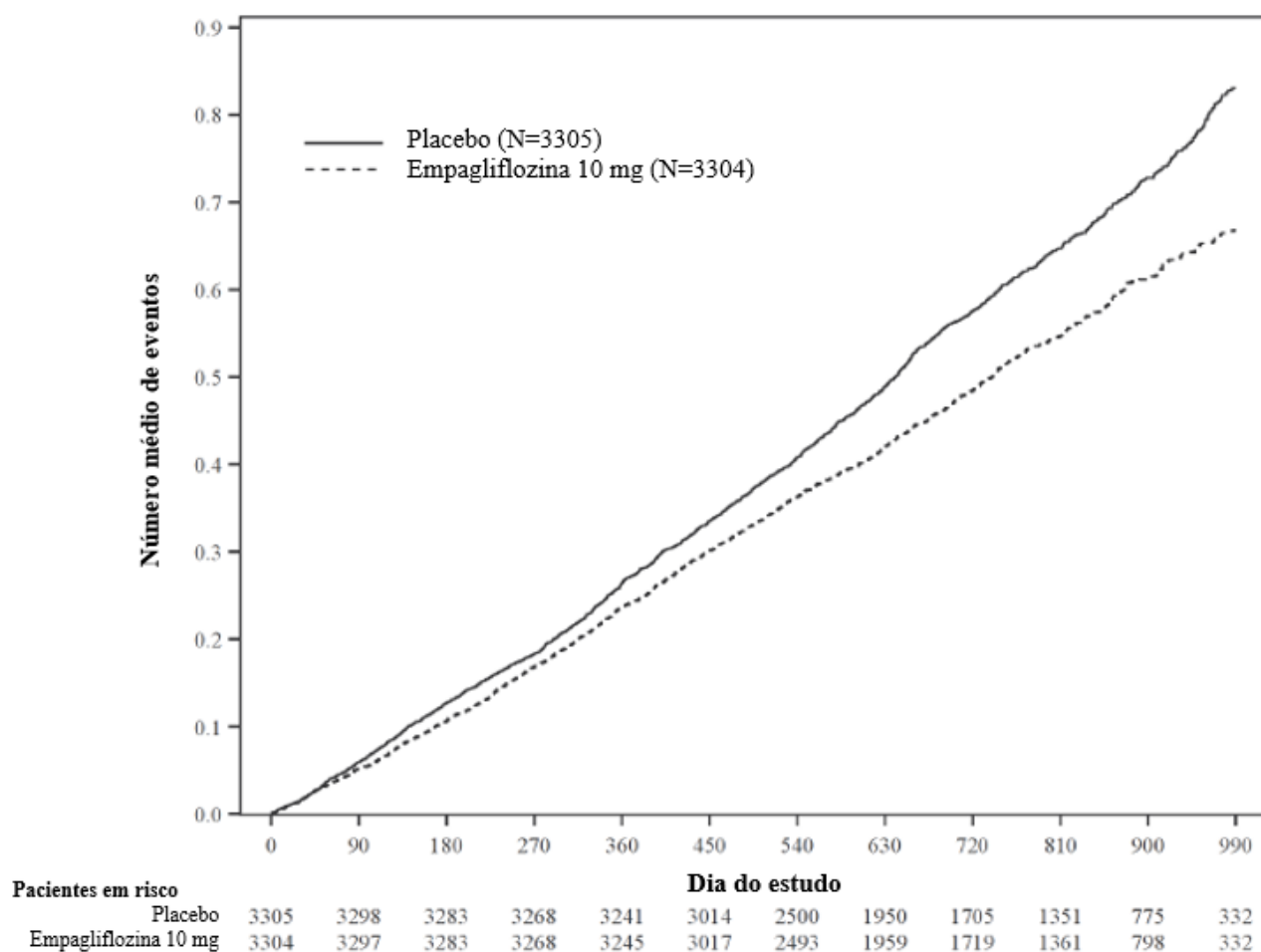


Figura 17 Ocorrência de hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente), função cumulativa média



Os resultados do desfecho primário composto foram geralmente consistentes entre os subgrupos pré-especificados, incluindo as categorias de TFG<sub>e</sub>, 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 TFG<sub>e</sub> comparada ao placebo em 1,38 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano (IC 95% 1,16 a 1,59), baseado em uma análise pré-especificada de todas as medidas de TFG<sub>e</sub> realizadas da visita de 2 meses até a última visita de acompanhamento. O efeito observado foi consistente independente da albuminúria, TFG<sub>e</sub> ou status de diabetes. Este dado suporta a conclusão de que JARDIANCE provavelmente é também eficaz em pacientes com albuminúria menos pronunciada.

#### • População pediátrica<sup>18</sup>

A eficácia clínica e a segurança da empagliflozina 10 mg com um possível aumento da dose para 25 mg ou linagliptina 5 mg uma vez por dia foram estudadas em crianças e adolescentes entre 10 e 17 anos de idade com DM2 em um estudo de grupos paralelos, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo (DINAMO), durante 26 semanas, com um período de extensão de segurança com tratamento ativo, duplo-cego, até 52 semanas.

Um total de 157 pacientes foram tratados com empagliflozina (10 mg ou 25 mg; N=52), linagliptina (N=52) ou placebo (N=53). Terapias de base como adjuvantes da dieta e do exercício incluíram metformina (51%), uma combinação de metformina e insulina (40,1%), insulina (3,2%) ou nenhuma (5,7%). A HbA1c média foi de 8,03% no início do estudo. A população do estudo era constituída por 38,2% de pacientes do sexo masculino e 61,8% do sexo feminino, com uma idade média de 14,5 anos (intervalo: 10 a 17 anos); 51,6% tinham 15 anos ou mais. 49,7% da população do estudo era branca, 5,7% asiática e 31,2% negra/afro-americana. O IMC médio foi de 36,04 kg/m<sup>2</sup>, o peso corporal médio foi de 99,92 kg. Foram incluídos no estudo DINAMO apenas pacientes com uma TFG<sub>e</sub> ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução do desfecho primário - alteração da HbA1c desde o início até ao final das 26 semanas, independentemente da terapia de resgate ou da interrupção do tratamento. Além disso, o tratamento com JARDIANCE resultou em uma diminuição clinicamente significativa da Glicemia de jejum (Tabela 24).

Tabela 24 Resultados do estudo de 26 semanas de empagliflozina controlado por placebo em pacientes pediátricos com DM2 (cenário de intenção de tratar modificado)

	Placebo	Empagliflozina (10 mg e 25mg, agrupado)
n	53	52
<b>HbA1c (%)<sup>1</sup></b>		
Basal (média)	8,05	8,00
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	0,68	-0,17
Diferença em relação ao placebo <sup>2</sup> (IC 95%)		-0,84 (-1,50, -0,19)
Valor de p para superioridade		0,0116
n	52	48
<b>Glicemia de jejum (mg/dl) [mmol/l]<sup>3,4</sup></b>		
Basal (média)	158,6 [8,80]	154,4 [8,57]
Alteração a partir do basal <sup>2</sup>	15,7 [0,87]	-19,5 [-1,08]
Diferença em relação ao placebo <sup>2</sup> (IC 95%)		-35,2 (-58,6, -11,7) [-1,95 (-3,25, -0,65)]
Valor de p nominal		0,0035

<sup>1</sup> Imputação múltipla com 500 iterações para dados em falta

<sup>2</sup> Média ajustada para o valor basal e estratificação

<sup>3</sup> Última observação reportada (LOCF), incluindo valores basais

<sup>4</sup> Significância estatística não avaliada; não faz parte do procedimento de ensaio sequencial

## Referências Bibliográficas

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.
9. 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):384-393. Ring A, Brand T, Macha S et al. The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12:70-80.

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.
12. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S et al. Combination of empagliflozina and linagliptina as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformina. *Diabetes Care*. 2015 Mar; 38(3):384-93.
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.
18. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, et al; DINAMO Study Group. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Mar;11(3):169-181

### **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 IC<sub>50</sub> de 1,3 nM, que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC<sub>50</sub> 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  $t_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 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- $^{14}\text{C}$  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-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 de empagliflozina em humanos seja a glicuronidação por uridina 5'-difosfo--glicuronosiltransferases 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- $^{14}\text{C}$  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 m<sup>2</sup>), moderada (taxa de filtração glomerular: 30 - < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), grave (taxa de filtração glomerular: < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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  $C_{\text{máx}}$  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/m<sup>2</sup> em comparação aos pacientes não asiáticos com um IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>.

**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

JARDIANCE 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.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

JARDIANCE 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 JARDIANCE deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado e tratamento imediato deve ser instituído.

Em alguns pacientes, a cetoacidose e a glicosúria podem persistir após a suspensão do medicamento JARDIANCE, ou seja, pode durar mais 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. 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).

JARDIANCE deve ser usado com cautela em pacientes que possam apresentar um maior risco de cetoacidose enquanto usam JARDIANCE, 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 JARDIANCE deve-se considerar monitoramento da cetoacidose e a interrupção temporária de JARDIANCE 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 tenha sido interrompido.

### **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 JARDIANCE 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 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<sub>e</sub> < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (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 JARDIANCE 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 JARDIANCE 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 uroseps foram relatados em pacientes tratados com empagliflozina (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Deve-se considerar a interrupção temporária de JARDIANCE 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, JARDIANCE deve ser prescrito com cautela a estes pacientes.

### **Atenção: Contém lactose**

Os comprimidos de JARDIANCE 10 mg contém 154,3 mg de lactose anidra e os de JARDIANCE 25 mg contém 107,4mg de lactose anidra por dose máxima diária recomendada. Pacientes que possuem condições hereditárias raras de intolerância à galactose (ex. galactosemia) não devem tomar este medicamento.

### **Corantes**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

Os comprimidos de JARDIANCE 10 mg e JARDIANCE 25 mg contêm 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 JARDIANCE 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 JARDIANCE 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 JARDIANCE.

**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.**

### **Fertilidade**

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

**JARDIANCE está classificado na 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'-difosfo-glicuronosiltransferases 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 JARDIANCE quando coadministrado com outros medicamentos prescritos com frequência.

A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem a coadministração de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, 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, linagliptina, 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 (de 15 °C a 30 °C). O prazo de validade de JARDIANCE 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.**

O comprimido de JARDIANCE 10 mg é amarelo claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas e com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e **S10** na outra.

O comprimido de JARDIANCE 25 mg é amarelo claro, oval, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e **S25** 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

O comprimido de JARDIANCE 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 TFG  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 JARDIANCE em pacientes em diálise.

A eficácia glicêmica da empagliflozina é dependente da função renal e provavelmente ausente em pacientes com comprometimento renal grave. Se TFG  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e em crianças abaixo de 10 anos.

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

### **Terapia de combinação:**

Quando JARDIANCE 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 $\gamma$  (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), inibidores de DPP4 ou insulina.

Este conjunto inclui o estudo EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> 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 JARDIANCE 10 mg ao dia (n = 2.345), JARDIANCE 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, JARDIANCE 10 mg e JARDIANCE 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 JARDIANCE 10 mg e 1.166 foram tratados com JARDIANCE 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 JARDIANCE 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
<b>Infecções e infestações</b>				
Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais <sup>a</sup>	Comum	Comum	Comum	Comum
Infecções do trato urinário <sup>a</sup> (incluindo pielonefrite e urosepse) <sup>b</sup>	Comum	Comum	Comum	Comum
Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier) <sup>b, d</sup>	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Raro
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>				
Hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina) <sup>a</sup>	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Comum
Cetoacidose <sup>b</sup>	Desconhecido	Incomum	Desconhecido	Incomum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
Constipação	Incomum	Comum	Desconhecido	Comum
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
Prurido	Comum	Comum	Desconhecido	Comum
Reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária) <sup>b</sup>	Comum	Comum	Comum	Comum
Angioedema <sup>b</sup>	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Incomum
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Hipovolemia <sup>a</sup>	Incomum	Incomum	Desconhecido	Muito comum
<b>Distúrbios dos sistemas urinário e renal</b>				
Micção aumentada <sup>a</sup>	Comum	Comum	Comum	Incomum
Disúria	Incomum	Incomum	Desconhecido	Incomum
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
Sede	Comum	Comum	Comum	Incomum
<b>Investigações</b>				
Aumento da creatinina sérica <sup>a</sup>	Incomum	Incomum	Desconhecido	Incomum
Taxa de filtração glomerular diminuída <sup>a</sup>	Desconhecido	Incomum	Desconhecido	Incomum
Aumento do hematócrito <sup>c</sup>	Incomum	Raro	Desconhecido	Incomum
Aumento dos lipídios séricos <sup>c</sup>	Comum	Comum	Comum	Comum

<sup>a</sup> vide subitens a seguir para informações adicionais para pacientes com diabetes mellitus.

<sup>b</sup> derivadas de experiência pós-comercialização.

<sup>c</sup> vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” para informações adicionais.

<sup>d</sup> 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 JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE 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 JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina com ou sem sulfonilureia, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais metformina.

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE 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 Tratado<sup>1</sup>).

Grupo de Tratamento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
<b>Monoterapia (1245.20) (24 semanas)</b>			
n	<b>229</b>	<b>224</b>	<b>223</b>
Geral confirmado (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
<b>Em combinação com metformina (1245.23 (<i>met</i>)) (24 semanas)</b>			
n	<b>206</b>	<b>217</b>	<b>214</b>
Geral confirmado (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
<b>Em combinação com metformina + sulfonilureia (1245.23 (<i>met</i> + <i>SU</i>)) (24 semanas)</b>			
n	<b>225</b>	<b>224</b>	<b>217</b>
Geral confirmado (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
<b>Em combinação com pioglitazona com ou sem metformina (1245.19) (24 semanas)</b>			
n	<b>165</b>	<b>165</b>	<b>168</b>
Geral confirmado (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
<b>Em combinação com insulina basal (1245.33) (18 semanas<sup>2</sup> / 78 semanas)</b>			
n	<b>170</b>	<b>169</b>	<b>155</b>
Geral confirmado (%)	20,6%/ 35,3%	19,5%/ 36,1%	28,4%/ 36,1%
Grave (%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1,3%/ 1,3%
<b>Em combinação com insulina em múltiplas doses com ou sem metformina (1245.49) (18 semanas<sup>2</sup> / 52 semanas)</b>			
n	<b>188</b>	<b>186</b>	<b>189</b>
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%
<b>Em combinação com metformina e linagliptina (1275.9) (24 semanas)<sup>3</sup></b>			
n	<b>n=110</b>	<b>n=112</b>	<b>n=110</b>
Geral confirmado (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0,9%



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  $\leq 70$  mL/dL ou assistência necessária.

Grave: assistência necessária.

<sup>1</sup> Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do fármaco no estudo

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

<sup>3</sup> Esta foi uma combinação em dose fixa de empagliflozina com linagliptina 5 mg com um tratamento de base com metformina (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”)

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 JARDIANCE 25 mg e placebo (7,0% e 7,2%) e superior nos pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (8,8 %). Semelhante ao placebo, a infecção do trato urinário foi relatada com mais frequência para JARDIANCE 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 JARDIANCE 10 mg (4,0%) e JARDIANCE 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.

Casos de fimose/fimose adquirida foram reportados concomitantemente com infecções genitais.

### 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 JARDIANCE 10 mg (3,5%) e JARDIANCE 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 JARDIANCE (<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 (JARDIANCE 10 mg = 0,6 %, JARDIANCE 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 JARDIANCE 10 mg (2,3%) em comparação com o placebo (2,1%), mas aumenta com JARDIANCE 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/1,73m<sup>2</sup>, empagliflozina 25 mg= -1,37 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Estas alterações foram geralmente reversíveis durante o tratamento contínuo ou após a descontinuação

do medicamento (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”, figura 6: TFG<sub>e</sub> ao longo do tempo, do estudo EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>).

### **Pacientes pediátricos**

No estudo DINAMO foram tratadas 157 crianças a partir de 10 anos com diabetes tipo 2, das quais 52 receberam empagliflozina, 52 linagliptina e 53 receberam placebo.

Durante a fase controlada por placebo, a reação adversa mais frequente foi hipoglicemia (empagliflozina 10 mg e 25 mg, agrupados: 23,1%, placebo: 9,4%). Nenhuma dessas reações foi grave ou necessitou de assistência. De forma geral, o perfil de segurança em crianças foi semelhante ao perfil de segurança em adultos com DM2.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica 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 os estudos clínicos controlados em indivíduos sadios, 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.**

Registro: 1.0367.0172

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 Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein, Alemanha

ou

Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.

Cidade do México, México

**Venda sob prescrição**



25-7356634 | C25-01

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
07/01/2015	0011793/15-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	0011793/15-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com atualização do item abaixo: - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
10/02/2015	0128483/15-5	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0128483/15-5	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/02/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

20/05/2015	0443931/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2015	0443931/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	20/05/2015	- COMPOSIÇÃO - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
13/08/2015	0719766/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2015	0719766/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
30/11/2015	1037872/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2015	1037872/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

11/02/2016	1258309/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2016	1258309/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2016	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
02/06/2016	1860234/16-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2016	1860234/16-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2016	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
15/09/2016	2289207/16-9	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2016	2289207/16-9	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2016	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

22/05/2017	0961781/17-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2017	0961781/17-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2017	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
24/11/2017	2231754/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	2231754/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
04/07/2018	0531327/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2018	0531327/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2018	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - SUPERDOSE	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

17/10/2018	1006316/18-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	1006316/18-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
21/01/2019	0058315/19-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2015	1033756/15-3	1449 Medicamento Novo - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova No País	24/12/2018	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS - Alteração da responsabilidade técnica	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
16/12/2019	3474337/19-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2019	3474337/19-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

20/04/2021	1512913/21-6	10451- MEDICAMENTO NOVO -	20/04/2021	1512913/21-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1382467/20-8	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/04/2020	DIZERES LEGAIS: Local de fabricação		- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
02/09/2021	3463497/21-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2021	3463497/21-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
21/09/2021	3734589/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/12/2020	4260249/20-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	13/09/2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
03/06/2022	4254961/22-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4672020/21-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	23/05/2022	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30



01/09/2022	4641191/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/09/2022	4641191/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/09/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
07/12/2022	5025209/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/12/2022	5025209/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/12/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
10/02/2023	0141443/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2023	0141443/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2023	DIZERES LEGAIS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
29/05/2024	0721736/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/01/2023	0091607/23-2	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	29/04/2024	APRESENTAÇÕES 1.INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
			08/09/2023	0956913/23-8	1119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	29/04/2024	3.CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTENCIAS E PREUCAÇÕES		
			29/05/2024	0721736/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/05/2024	6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAR		
17/12/2024	1724113/24-1	10451 - MEDICAMENTO	17/12/2024	1724113/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	17/12/2024	5.ADVERTENCIAS E PREUCAÇÕES 7. CUIDADOS DE		- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS		REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
11/02/2025	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2025	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2025	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

# Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup>

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó Inalante

100 mcg/25 mcg e 200 mcg/25 mcg



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Relvar® Ellipta®**

furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol

### APRESENTAÇÃO

**Relvar®** é um pó para inalação por via oral composto por dois strips, sendo 1 strip com furoato de fluticasona e um strip com trifenatato de vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (**Ellipta®**) que contém 14 ou 30 doses. O dispositivo **Ellipta®** é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg fornece uma dose de 92/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.

Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg fornece uma dose de 184/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.

### USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

### COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

#### **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg

furoato de fluticasona .....100 mcg

trifenatato de vilanterol (equivalente a 25 mcg de vilanterol).....40 mcg

Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio q.s.p. ....1 dose

#### **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg

furoato de fluticasona ..... 200 mcg

trifenatato de vilanterol (equivalente a 25 mcg de vilanterol).....40 mcg

Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio q.s.p. ....1 dose

### II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**Relvar® Ellipta®** é indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais cujo uso do produto em combinação (corticosteroide inalatório e um agonista seletivo do receptor beta<sub>2</sub> adrenérgico de ação prolongada) é apropriado:

- pacientes não adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e quando necessário agonista seletivo do receptor beta<sub>2</sub> adrenérgico de curta ação.
- pacientes que já foram adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e agonista beta<sub>2</sub> de ação prolongada (LABA).

**Relvar® Ellipta®** é indicado para o tratamento sintomático de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com VEF<sub>1</sub> < 70% do normal previsto (pós-broncodilatador) e em pacientes com histórico de exacerbação.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Asma

Três estudos de fase III, randomizados, duplos-cegos (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) de diferentes durações avaliaram a segurança e eficácia de **Relvar® Ellipta®** em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam usando um CI (corticoide inalatório) com ou sem beta<sub>2</sub> agonista de longa duração (LABA) por pelo menos 12 semanas antes da visita 1. No HZA106837, todos os pacientes apresentaram pelo menos uma exacerbação que exigiu tratamento com corticosteroides orais no ano que antecedeu a visita 1. HZA106827 com 12 semanas de duração, avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=201] e FF (furoato de fluticasona) 100 mcg [n=205] comparado com placebo [n=203], todos administrados uma vez ao dia. HZA106829 com 24 semanas de duração, avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg [n=197] e FF 200 mcg [n=194] ambos administrados uma vez ao dia comparado com propionato de fluticasona (PF) 500 mcg duas vezes ao dia [n=195].

No HZA106827/HZA106829 os objetivos primários de eficácia foram alteração do VEF<sub>1</sub> basal na visita clínica (pré-broncodilatador e pós-dose) ao final do período de tratamento em todos os indivíduos e a média seriada de VEF<sub>1</sub> ao longo de 24 horas, pós-dose calculada em um subgrupo de indivíduos no final do período do tratamento. O percentual de períodos de 24 horas livres de resgate durante o tratamento foi um parâmetro de avaliação secundário. Resultados dos objetivos primários e secundários nesses estudos estão descritos na Tabela 1.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

**Tabela 1 - Resultados dos objetivos de avaliação primários e principais secundários no HZA106827 e HZA106829**

Nº do Estudo	HZA106829		HZA106827	
Dose de tratamento de FF/VI* (mcg)	FF/VI 200/25 1 x ao dia em comparação a FF 200 1 x ao dia	FF/VI 200/25 1 x ao dia em comparação a PF 500 2 x ao dia	FF/VI 100/25 1 x ao dia em comparação a FF 100 1 x ao dia	FF/VI 100/25 1 x ao dia em comparação com placebo 1 x ao dia
Alterações da linha de base no VEF <sub>1</sub> pré-dose. Última observação realizada a termo (LOCF)				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	193 mL <i>p</i> <0,001 (108,277)	210 mL <i>p</i> <0,001 (127,294)	36 mL <i>p</i> =0,405 (-48,120)	172 mL <i>p</i> <0,001 (87,258)
Avaliação da média seriada do VEF <sub>1</sub> de 0-24 horas pós-dose				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	136 mL <i>p</i> =0,048 (1,270)	206 mL <i>p</i> =0,003 (73,339)	116 mL <i>p</i> =0,06 (-5,236)	302 mL <i>p</i> <0,001 (178,426)
Alteração do período basal na porcentagem de períodos de 24 horas livre de resgate				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	11,7% <i>p</i> <0,001 (4,9; 18,4)	6,3% <i>p</i> =0,067 (-0,4; 13,1)	10,6% <i>p</i> <0,001 (4,3; 16,8)	19,3% <i>p</i> <0,001 (13,0; 25,6)
Alteração do período basal na porcentagem de períodos de 24 horas livre de sintomas				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	8,4% <i>p</i> =0,010 (2,0; 14,8)	4,9% <i>p</i> =0,137 (-1,6; 11,3)	12,1% <i>p</i> <0,001 (6,2; 18,1)	18,0% <i>p</i> <0,001 (12,0; 23,9)
Alteração do período basal no pico de fluxo expiratório pela manhã				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	33,5 L/min <i>p</i> <0,001 (25,3; 41,7)	32,9 L/min <i>p</i> <0,001 (24,8; 41,1)	14,6 L/min <i>p</i> <0,001 (7,9; 21,3)	33,3 L/min <i>p</i> <0,001 (26,5; 40,0)
Alteração do período basal no pico de fluxo expiratório à noite				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	30,7 L/min <i>p</i> <0,001 (22,5; 38,9)	26,2 L/min <i>p</i> <0,001 (18,0; 34,3)	12,3 L/min <i>p</i> <0,001 (5,8; 18,8)	28,2 L/min <i>p</i> <0,001 (21,7; 34,8)

\* FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol; PF = propionato de fluticasona;

HZA106837 foi um estudo com tratamentos de duração variável (de um mínimo de 24 semanas para um máximo de 76 semanas com a maioria dos pacientes tratados por pelo menos 52 semanas). No HZA106837, os pacientes foram randomizados para receber **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=1009] ou FF 100 mcg [n=1010] ambos administrados uma vez ao dia. O objetivo primário foi o tempo para a primeira exacerbação grave da asma. Uma exacerbação grave da asma é definida como a piora do quadro de asma exigindo o uso de corticosteroides sistêmicos por pelo menos 3 dias ou internação hospitalar ou visita à emergência. A alteração média do VEF<sub>1</sub> pré-dose em relação ao período basal, também foi avaliada como objetivo secundário.

No HZA106837, o risco de apresentar uma exacerbação grave da asma em pacientes recebendo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg foi reduzido em 20% comparado com a monoterapia de FF 100 mcg (razão de risco 0,795, *p*=0,036, IC de 95% (0,642; 0,985)). A taxa de exacerbações graves da asma por paciente por ano foi 0,19 no grupo FF 100 mcg (aproximadamente 1 em cada 5 anos) e 0,14 no grupo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg (aproximadamente 1 a cada 7 anos). A razão da taxa de exacerbação para **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg em comparação com FF 100 mcg foi de 0,755 (IC de 95% 0,603; 0,945). Isto representa uma redução de 25% na taxa de exacerbação grave da asma para os indivíduos tratados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg comparado com FF 100 mcg (*p*=0,014). O efeito broncodilatador de 24 horas de **Relvar® Ellipta®** foi mantido ao longo do período de um ano de tratamento sem evidência de perda de eficácia (sem taquifilaxia). **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg demonstrou melhora consistente de 83 mL a 95 mL no VEF<sub>1</sub> pré-dose avaliado em 12, 36 e 52 semanas e no desfecho quando comparado com FF 100 mcg (*p*<0,001 IC de 95% 52, 126 mL). Quarenta e quatro por cento dos pacientes no grupo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg foram bem controlados (ACQ7 ≤0,75) no final do tratamento comparado com 36% dos indivíduos no grupo FF 100 mcg (*p*<0,001 IC de 95% 1,23; 1,82).

### Estudos em comparação à combinação salmeterol/propionato de fluticasona



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Em um estudo de 24 semanas (HZA1103091) em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente não controlada, ambos **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg administrado uma vez ao dia à noite e salmeterol/propionato de fluticasona (PF) 50/250 mcg administradas duas vezes ao dia demonstraram melhoras na função pulmonar em relação ao período basal. Aumentos na média de VEF<sub>1</sub>, em relação ao período basal, de 341 mL (**Relvar® Ellipta®**) e 377 mL (salmeterol/PF) demonstraram uma melhora geral na função pulmonar ao longo de 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença da média ajustada do tratamento de 37 mL entre os grupos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,162$ ). Para VEF<sub>1</sub> indivíduos no grupo furoato fluticasona/vilanterol alcançou uma mudança média do período basal LS de 281 mL e para o grupo do salmeterol/PF uma mudança de 300 mL; (a diferença na média ajustada de 19 mL (IC 95%: - 0,073; 0,034) não foi estatisticamente significativa ( $p=0,485$ )).

Um estudo de 24 semanas, grupo paralelo, randomizado, duplo-cego (201378) foi conduzido para demonstrar a não-inferioridade de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg (FF/vilanterol) uma vez ao dia (usando uma margem de -100 mL para VEF<sub>1</sub> pré-dose) em relação ao salmeterol/PF 50/250 mcg duas vezes ao dia em adultos e adolescentes cuja asma estava bem controlada após 4 semanas de tratamento com salmeterol/PF 50/250 mcg (medicação aberta) duas vezes ao dia ( $n=1504$ ). Os indivíduos randomizados para FF/vilanterol uma vez ao dia mantiveram a função pulmonar comparável com aqueles randomizados para salmeterol/PF (diferença no VEF<sub>1</sub> pré dose de +19 mL) [95% IC: -11, 49]]. A variação da linha de base na porcentagem dos períodos de 24 horas livre de resgate foi comparável entre FF/vilanterol *versus* salmeterol/PF (diferença de 1,2% [95% IC: -0,5, 3,0]).

Nenhum estudo comparativo versus salmeterol/PF ou outra combinação de ICS/LABA foi conduzido para comparar apropriadamente os efeitos nas exacerbações da asma.

### Monoterapia com furoato de fluticasona

Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (FFA112059) avaliou a segurança e eficácia de FF 100 mcg uma vez ao dia [ $n=114$ ] e PF 250 mcg duas vezes ao dia [ $n=114$ ] em comparação com o placebo [ $n=115$ ] em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam em doses estáveis de um CI por pelo menos 4 semanas antes da visita 1 (visita de avaliação inicial) e o uso de LABAs não foi permitido dentro das 4 semanas antecedentes à visita 1. O objetivo primário foi avaliar a variação do VEF<sub>1</sub> de linha de base (pré-broncodilatador e de pré-dose), na visita clínica e no período final de tratamento. As variações da linha de base na porcentagem de períodos de 24 horas livre de resgate durante as 24 semanas de tratamento foi um objetivo secundário. Na 24ª semana, FF e PF aumentaram o VEF<sub>1</sub> pré-dose em 146 mL (IC de 95% 36, 257 mL,  $p=0,009$ ) e 145 mL (IC de 95% 33, 257 mL,  $p=0,011$ ) respectivamente, comparado com placebo. Ambos FF e PF aumentaram a porcentagem dos períodos de 24 horas livre de resgate em 14,8% (IC de 95% 6,9; 22,7;  $p<0,001$ ) e 17,9% (IC de 95% 10,0; 25,7;  $p<0,001$ ) respectivamente em comparação com placebo.

### Estudo de Provocação com Alérgenos

O efeito broncoprotetor de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg na resposta asmática precoce e tardia ao alérgeno inalado foi avaliado em um estudo cruzado, de quatro vias, de doses repetidas, controlado por placebo (HZA113126) em pacientes com asma leve. Os pacientes foram randomizados para receber **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, FF 100 mcg, VI (trifenatato de vilanterol) 25 mcg ou placebo uma vez ao dia por 21 dias, seguido por uma introdução do alérgeno 1 hora após a dose final. O alérgeno utilizado foi ácaro de pó domiciliar, pelo de gato, ou pólen de bétula; a seleção foi feita com base em testes de avaliação inicial individuais. Medidas de VEF<sub>1</sub> seriadas foram comparadas com os valores pré-alérgeno realizadas após a inalação salina (basal). De modo geral, os maiores efeitos sobre a resposta asmática precoce foram observados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg comparado com FF 100 mcg ou VI 25 mcg isolado. Ambos **Relvar® Ellipta®** (100/25 mcg) e FF 100 mcg virtualmente aboliram a resposta asmática tardia comparado com VI isolado. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg forneceu proteção significativamente maior contra hiperatividade brônquica induzida por alérgeno comparada com as monoterapias de FF e VI como avaliadas no dia 22 pela introdução de metacolina.

### Estudo sobre efeitos broncoprotetores e do eixo HPA (Hipotálamo-Pituitária-Adrenal)

Os efeitos broncoprotetores e do eixo HPA do furoato de fluticasona (FF) versus o propionato de fluticasona (PF) ou a budesonida (BUD) foram avaliados em um estudo cruzado de dose repetida escalonada, controlado por placebo (203162) em 54 adultos com histórico de asma, caracterizado por hiperresponsividade das vias aéreas e VEF<sub>1</sub>  $\geq 65\%$  do previsto. Os pacientes foram randomizados para um ou dois períodos de tratamento, compreendendo cinco fases de escalonamento de dose de 7 dias de FF (25, 100, 200, 400, 800 mcg/dia), PF (50, 200, 500, 1.000 e 2.000 mcg/dia), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 mcg/dia) ou placebo. Após cada fase de escalonamento de dose foram avaliados, a broncoproteção via hiperresponsividade das vias aéreas ao desafio de adenosina-5'-monofosfato (AMP) (concentração provocativa causando  $\geq 20\%$  de declínio no VEF<sub>1</sub> [AMP PC<sub>20</sub>]) e cortisol plasmático médio ponderado de 24 horas.

Nos intervalos de dose terapêutica aprovada para asma, os valores de AMP PC<sub>20</sub> (mg/mL) e supressão de cortisol (%) foram 81 a 116 mg/mL e 7% a 14% para FF (100 a 200 mcg/dia), 20 a 76 mg/mL e 7% a 50% para PF (200 a 2.000 mcg/dia), e 24 a 54 mg/mL e 13% a 44% para BUD (400 a 1.600 mcg/dia), respectivamente.

### Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

O programa de desenvolvimento clínico de DPOC incluiu um estudo randomizado e controlado de 12 semanas (HCZ113107), dois estudos de 6 meses (HZV112206, HZC112207) e dois estudos de um ano (HZC102970, HZC102871) e um estudo de longa duração (SUMMIT) em pacientes com diagnóstico clínico de DPOC. Esses estudos incluíram medidas da função pulmonar, dispneia e exacerbações moderadas e graves.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

### Estudos de seis meses

HZC112206 e HZC112207 foram estudos de 24 semanas, randomizados, duplos-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos comparando o efeito de **Relvar® Ellipta®** com VI e FF em monoterapias e placebo. HZC112206 avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 50/25 mcg [n=206] e **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=206] comparado com FF (100 mcg [n=206]), VI (25 mcg [n=205]) e placebo [n=207], todos administrados uma vez ao dia. HZC112207 avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=204] e **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg [n=205] comparado com FF (100 mcg [n=204], 200 mcg [n=203]) e VI (25 mcg [n=203]) e placebo [n=205], todos administrados uma vez ao dia.

Todos os pacientes que participaram possuíam um histórico de tabagismo de pelo menos 10 maços/ano; uma razão de VEF<sub>1</sub>/CVF pós-salbutamol de  $\leq 0,70$ ; VEF<sub>1</sub> pós-salbutamol de  $\leq 70\%$  previsto ou ter uma pontuação  $\geq 2$  (escala 0-4) na escala de dispneia do Modified Medical Research Council (mMRC) na avaliação inicial. Na avaliação inicial, a média de VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador foi de 42,6% e 43,6% previsto, e a média de reversibilidade foi 15,9% e 12,0% no HZC112206 e HZC112207, respectivamente. Os objetivos primários em ambos os estudos foram VEF<sub>1</sub> média ponderada de 0 a 4 horas após a dose no dia 168 e alteração de VEF<sub>1</sub> pré-dose no dia 169, em relação ao período basal.

Em uma análise integrada de ambos os estudos, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg apresentou melhoras clinicamente significativas na função pulmonar. No dia 169, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg e VI aumentaram VEF<sub>1</sub> pré-dose em 129 mL (IC de 95%: 91, 167 mL,  $p<0,001$ ) e 83 mL (IC de 95%: 46, 121 mL,  $p<0,001$ ) respectivamente comparado com placebo. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg aumentou VEF<sub>1</sub> pré-dose em 46 mL comparado com VI (IC de 95%: 8, 83 mL,  $p=0,017$ ). No dia 168, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg e VI aumentaram VEF<sub>1</sub> média avaliada ao longo de 0-4 horas em 193 mL (IC de 95%: 156, 230 mL,  $p<0,001$ ) e 145 mL (IC de 95%: 108, 181 mL,  $p<0,001$ ) respectivamente comparada com placebo. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg aumentou VEF<sub>1</sub> médio ao longo de 0-4 horas em 48 mL comparado com FF monoterapia (IC de 95%: 112, 184 mL,  $p<0,001$ ).

### Estudos de 12 meses

HZC102970 e HZC102871 foram estudos de 52 semanas randomizados, duplos-cegos, de grupos paralelos comparando o efeito de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, **Relvar® Ellipta®** 50/25 mcg com VI 25 mcg, todos administrados uma vez ao dia, na taxa anual de exacerbações moderada/grave em indivíduos com DPOC com histórico de tabagismo de pelo menos 10 maços/anos e uma taxa de VEF<sub>1</sub>/CVF pós-salbutamol menor ou igual a 0,70 e VEF<sub>1</sub> pós-salbutamol menor ou igual a 70% previsto e histórico documentado de  $\geq 1$  exacerbação de DPOC que exigiu antibióticos e/ou corticosteroides orais ou hospitalização nos 12 meses antes da visita 1. O objetivo primário foi a taxa anual de exacerbações moderada e grave. As exacerbações moderada/grave foram definidas como sintomas agravados que exigiram tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou internação hospitalar. Ambos os estudos tiveram um período inicial aberto de 4 semanas durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/PF 50/250 duas vezes ao dia para padronizar a farmacoterapia de DPOC e estabilizar a doença antes da randomização cega à medicação do estudo por 52 semanas. Antes do período inicial, os indivíduos descontinuaram as medicações de DPOC anteriores exceto broncodilatadores de curta ação. O uso concomitante de broncodilatadores de longa ação (beta<sub>2</sub> agonistas e anticolinérgicos), produtos de combinação de ipratrópio/salbutamol, beta<sub>2</sub> agonistas orais, e preparados de teofilina não foram permitidos durante o período de tratamento. Corticosteroides orais e antibióticos foram permitidos para o tratamento agudo de exacerbações de DPOC com diretrizes de uso específicas. Indivíduos usaram salbutamol conforme necessário ao longo dos estudos.

Os resultados de ambos os estudos apresentaram que o tratamento com **Relvar® Ellipta®** 100/25<sup>®</sup> mcg uma vez ao dia resultou em uma taxa anual menor de exacerbações de DPOC moderada/grave quando comparada com VI e encontram-se na Tabela 2).



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

**Tabela 2 Análise das Taxas de Exacerbação após 12 meses de tratamento**

Objetivo	HZC102970		HZC102871		HZC102970 e HZC102871 integrado	
	vilanterol (n=409)	FF/VI 100/25 (n=403)	vilanterol (n=409)	FF/VI 100/25 (n=403)	vilanterol (n=818)	FF/VI 100/25(n=806)
<b>Exacerbações moderada e grave</b>						
Taxa de ajuste médio anual	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Razão em comparação com VI		0,79		0,66		0,73
IC de 95%		(0,64; 0,97)		(0,54; 0,81)		(0,63; 0,84)
valor-p		0,024		<0,001		<0,001
% de redução (IC de 95%)		21 (3; 36)		34 (19;46)		27 (16; 37)
Diferença absoluta em número por ano x vilanterol		0,24		0,36		0,30
IC de 95%		(0,03; 0,41)		(0,20; 0,48)		(0,18; 0,41)
Tempo para a primeira exacerbação:		0,80		0,7228		0,76
Razão de risco (IC de 95%)		(0,66; 0,99)		(0,59; 0,89)		(0,66; 0,88)
% da redução de risco		20		28		24
valor-p		0,036		0,002		p<0,001

FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

Em uma análise integrada de HZC102970 e HZC102871 na semana 52, foi observada uma melhora quando comparado **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg com VI 25 mcg na média ajustada de VEF<sub>1</sub> pré-dose (42 mL IC de 95%: 0,019; 0,064;  $p<0,001$ ). O efeito do broncodilatador de 24 horas de **Relvar® Ellipta®** foi mantido ao longo do período de um ano de tratamento sem evidência de perda na eficácia (ausência de taquifilaxia).

De modo geral, entre os dois estudos combinados, 2009 (62%) pacientes possuíam histórico de fatores de risco cardiovascular na avaliação inicial. A incidência de fatores de risco cardiovasculares foi semelhante entre os grupos de tratamento com pacientes mais comumente sofrendo de hipertensão (46%), seguido por hipercolesterolemia (29%) e diabetes mellitus (12%). Efeitos semelhantes na redução de exacerbações moderada e grave foram observados nesse subgrupo quando comparado com a população geral. Em pacientes com histórico/fatores de risco cardiovasculares, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg resultou em uma redução significativa na taxa anual de exacerbações de DPOC moderada/grave comparada com VI (média ajustada das taxas anual de 0,83 e 1,18 respectivamente, 30% de redução (IC de 95% 16,42%,  $p<0,001$ ). Melhoras também foram vistas neste subgrupo na semana 52 quando comparou **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg com VI 25 mcg na média ajustada de VEF<sub>1</sub> pré-dose (44 mL IC de 95%: 15,73 mL,  $p=0,003$ ).

### Estudo de longa duração

O SUMMIT foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego que avaliou o efeito sobre a sobrevida com o uso de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg em comparação com placebo em 16.568 indivíduos. Os pacientes foram tratados por até 4 anos (média 1,7 ano) com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, FF 100 mcg, vilanterol 25 mcg ou placebo. Todos os pacientes tinham DPOC com limitação de fluxo de ar moderada (VEF<sub>1</sub> previsto entre  $\geq 50\%$  e  $\leq 70\%$ ) e histórico ou risco aumentado de doença cardiovascular.

A sobrevida não foi significativamente melhor com **Relvar® Ellipta®** quando comparada com placebo (taxa de risco [HR] 0,878; IC 95%: [0,739, 1,042];  $p=0,137$ ), FF (HR 0,964; IC 95%: [0,808, 1,149];  $p=0,681$ ) ou vilanterol (HR 0,912; IC 95%: [0,767, 1,085];  $p=0,299$ ). A mortalidade por qualquer causa foi: **Relvar® Ellipta®** 6,0%; placebo, 6,7%; FF, 6,1%; vilanterol, 6,4%).

**Relvar® Ellipta®** reduziu a taxa de declínio da função pulmonar (VEF<sub>1</sub>) em 8 mL/ano em comparação com o placebo (IC 95%:[1, 15];  $p=0,019$ ). Não ocorreu impacto na taxa de declínio de **Relvar® Ellipta®** em comparação com FF (0 mL/ano; IC 95%: [-6, 7];  $p=0,913$ ); houve uma diferença de 10 mL/ano para **Relvar® Ellipta®** em comparação com vilanterol (IC 95%:[3, 16];  $p=0,004$ ). A taxa média de declínio do VEF<sub>1</sub> foi: **Relvar® Ellipta®**, 38 mL/ano; placebo, 46 mL/ano; FF, 38 mL/ano; vilanterol, 47 mL/ano.

O risco de um evento cardiovascular composto (morte cardiovascular em tratamento, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável, ou ataque isquêmico transitório) com **Relvar® Ellipta®** não foi significativamente menor do que o placebo (HR 0,926; IC





Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

95%: [0,750, 1,143];  $p=0,475$ ), FF (HR 1,033; IC 95%:[0,834, 1,281];  $p=0,763$ ) ou vilanterol (RH 0,938; IC 95%: [0,761, 1,155];  $p=0,545$ ). A incidência de evento cardiovascular composto foi: **Relvar® Ellipta®**, 4,2%; placebo, 4,2%; FF, 3,9%; vilanterol, 4,4%.

**Relvar® Ellipta®** demonstrou uma maior variação média a partir da linha de base no VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador no dia 360 comparado com o placebo (89 mL; IC 95%: [76, 102];  $p<0,001$ ), FF (40 mL; IC 95%: [27, 53];  $p<0,001$ ) e vilanterol (26 mL; IC 95%: [13, 39];  $p<0,001$ ). A variação média em relação à linha de base foi: **Relvar® Ellipta®** 50 mL, placebo, -39 mL; FF, 9 mL; vilanterol, 24 mL.

**Relvar® Ellipta®** reduziu a taxa anual de exacerbações moderadas ou graves em 29% (IC 95%: [22, 35];  $p<0,001$ ) em comparação com placebo, em 19% quando comparado com FF (IC 95%: [12, 26];  $p<0,001$ ) e em 21% quando comparado com vilanterol (IC 95%: [14, 28];  $p<0,001$ ). A taxa anual de exacerbações moderadas ou graves foi de 0,25 para **Relvar® Ellipta®**, 0,35 para o placebo, 0,31 para FF e 0,31 para vilanterol.

**Relvar® Ellipta®** reduziu a taxa anual de exacerbações graves (por exemplo, com hospitalização) em 27% (IC 95%: [13, 39];  $p<0,001$ ) em comparação com placebo, em 11% quando comparado com FF (IC 95%: [-6, 25];  $p=0,204$ ) e em 9% quando comparado com vilanterol (IC 95%: [-8, 24];  $p=0,282$ ). A taxa anual de exacerbação com necessidade de hospitalização foi de 0,05 para **Relvar® Ellipta®**, 0,07 para o placebo, 0,06 para FF e 0,06 para vilanterol.

### Estudos em comparação à combinação salmeterol/propionato de fluticasona

Em um estudo de 12 semanas (HZC113107) em pacientes com DPOC, ambos **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg administrado uma vez ao dia pela manhã e salmeterol/PF 50/500 mcg administrado duas vezes ao dia, demonstraram melhoras na função pulmonar em relação à linha de base. Acréscimos a partir da linha de base VEF médio 0-24 horas de 130 mL (**Relvar® Ellipta®**) e 108 mL (PF/salmeterol) demonstraram uma melhora geral na função pulmonar ao longo de 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença da média ajustada no tratamento de 22 mL (IC de 95%: -18, 63 mL) entre os grupos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,282$ ). A variação média ajustada da linha de base no VEF<sub>1</sub> no dia 85 foi de 111 mL no grupo FF/vilanterol e 88 mL no grupo salmeterol/PF, os 23 mL (IC 95%: -20, 66) de diferença entre os grupos de tratamento não foi clinicamente e nem estatisticamente significativa ( $p=0,294$ ).

Nenhum estudo comparativo versus salmeterol/PF ou outros broncodilatadores estabelecidos foi conduzido para comparar apropriadamente os efeitos nas exacerbações da DPOC.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

#### Mecanismo de ação

O furoato de fluticasona e o trifrenatato de vilanterol representam duas classes de medicamentos (um corticosteroide sintético e um agonista seletivo do receptor beta<sub>2</sub>, de ação prolongada).

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### furoato de fluticasona:

O furoato de fluticasona é um corticosteroide sintético trifluorado com potente atividade anti-inflamatória. Não é conhecido o mecanismo preciso pelo qual o furoato de fluticasona age sobre os sintomas de asma e DPOC. Os corticosteroides comprovadamente têm um grande número de ações em vários tipos de células (por exemplo, eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por exemplo, citocinas e quimiocinas envolvidas na inflamação).

##### trifrenatato de vilanterol:

O trifrenatato de vilanterol (VI) é um agonista seletivo beta<sub>2</sub> adrenérgico de ação prolongada (LABA).

Os efeitos farmacológicos das drogas agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicas, incluindo trifrenatato de vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) para adenosina monofosfato cíclica-3', 5' (AMP cíclica). Níveis aumentados de AMP cíclica causam relaxamento da musculatura lisa brônquica e inibição da liberação de mediadores da hipersensibilidade imediata das células, especialmente de mastócitos.

Interações moleculares ocorrem entre corticoides e LABAs, onde os esteroides ativam o gene do receptor beta<sub>2</sub>, aumentando a sensibilidade do número de receptores; e os LABAs preparam o receptor de glicocorticoides para ativação dependente de esteroide e melhoria da translocação nuclear celular. Estas interações sinérgicas são refletidas na maior atividade anti-inflamatória, que foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* em uma série de células inflamatórias relevantes para a fisiopatologia da asma e DPOC.

Em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com DPOC, um maior efeito anti-inflamatório foi observado na presença da combinação de FF/VI quando comparado com FF em monoterapia em concentrações alcançadas com doses terapêuticas.

### Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

As biodisponibilidades absolutas do furoato de fluticasona e do trifrenatato de vilanterol, quando administrados por inalação como **Relvar® Ellipta®**, foram em média de 15,2% e 27,3%, respectivamente. As biodisponibilidades orais do furoato de fluticasona e do trifrenatato de vilanterol foram baixas, em média de 1,26% e < 2%, respectivamente. Dada esta baixa biodisponibilidade oral, a exposição sistêmica ao furoato de fluticasona e ao trifrenatato de vilanterol após inalação é principalmente devida à absorção de parte da dose inalada entregue ao pulmão.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

### Distribuição

Após administração intravenosa, tanto o furoato de fluticasona quanto o trifrenatato de vilanterol são amplamente distribuídos com volumes médios de distribuição no estado estacionário de 661 L e 165 L, respectivamente.

Tanto o furoato de fluticasona quanto o trifrenatato de vilanterol têm pequena associação com os glóbulos vermelhos. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano do furoato de fluticasona e do trifrenatato de vilanterol foi elevada, em média > 99,6% e 93,9%, respectivamente. Não houve nenhuma diminuição no grau de ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* nos indivíduos com comprometimento renal ou hepático.

O furoato de fluticasona e o trifrenatato de vilanterol são substratos para a glicoproteína-P (P-gp); entretanto, a administração concomitante de furoato de fluticasona/trifrenatato de vilanterol com inibidores da P-gp é considerada com pouca probabilidade de alterar a exposição sistêmica ao furoato de fluticasona ou ao trifrenatato de vilanterol, uma vez que eles têm moléculas bem absorvidas.

### Metabolismo

Com base em dados *in vitro*, as principais rotas do metabolismo tanto do furoato de fluticasona quanto do trifrenatato de vilanterol em humanos são obtidas principalmente pela CYP3A4.

O furoato de fluticasona é metabolizado principalmente por hidrólise do grupo de metabólitos S-fluorometil carboxiato com atividade corticosteroide significativamente reduzida.

O trifrenatato de vilanterol é metabolizado principalmente por O-dealquilação para uma faixa de metabólitos com atividade agonista  $\beta_1$  e  $\beta_2$  significativamente reduzida.

### Eliminação

Após administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado nos seres humanos principalmente pelo metabolismo, com metabólitos sendo excretados quase exclusivamente nas fezes, com < 1% da dose radioativa recuperada sendo eliminada na urina.

Após administração oral, o trifrenatato de vilanterol foi eliminado nos seres humanos principalmente pelo metabolismo, seguido de excreção de metabólitos na urina e fezes de aproximadamente 70% e 30% da dose radioativa respectivamente. A meia vida de eliminação no plasma do trifrenatato de vilanterol após inalação da combinação furoato de fluticasona/trifrenatato de vilanterol foi em média de 2,5 horas. A meia-vida eficaz para a acumulação de vilanterol, conforme administração por inalação de doses repetidas de vilanterol 25 mcg é de 16 horas em indivíduos com asma e 21,3 horas em indivíduos com DPOC.

### Crianças

Em adolescentes (12 anos ou mais), não há nenhuma modificação de dose recomendada.

Não foi estudada a farmacocinética do furoato de fluticasona/trifrenatato de vilanterol em pacientes com menos de 12 anos de idade. A segurança e a eficácia do furoato de fluticasona/trifrenatato de vilanterol em crianças com menos de 12 anos ainda não foram estabelecidas.

### Idosos (a partir de 65 anos)

Os efeitos da idade sobre a farmacocinética do furoato de fluticasona e trifrenatato de vilanterol foram determinados em estudos de fase III em DPOC e asma. Não houve nenhuma evidência de que a idade (12 a 84 anos) afete a farmacocinética do furoato de fluticasona e trifrenatato de vilanterol em indivíduos com asma.

Não houve nenhuma evidência de que a idade afete a farmacocinética do furoato de fluticasona em indivíduos com DPOC, sendo que houve um aumento (37%) na  $ASC_{(0-24)}$  do trifrenatato de vilanterol na faixa de idade observada de 41 a 84 anos. Para um indivíduo idoso (84 anos) com baixo peso corporal (35 kg), a  $ASC_{(0-24)}$  do trifrenatato de vilanterol é prevista ser 35% maior do que a estimativa da população (indivíduo com DPOC com idade de 60 anos e peso corporal de 70 kg), enquanto o  $C_{max}$  ficou inalterado. Estas diferenças não devem apresentar relevância clínica.

Em indivíduos com asma e indivíduos com DPOC não houve modificações das doses recomendadas.

### Comprometimento renal

Um estudo de farmacologia clínica do furoato de fluticasona/trifrenatato de vilanterol mostrou que uma disfunção renal grave (eliminação da creatinina < 30 mL/min) não resultou em exposição significativamente maior ao furoato de fluticasona ou ao trifrenatato de vilanterol, ou efeitos sistêmicos mais marcados de corticoides ou de  $\beta_2$ -agonistas em comparação com indivíduos saudáveis.

Nenhum ajuste de dosagem é necessário para pacientes com comprometimento renal.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

### Comprometimento Hepático

Após administração continuada do furoato de fluticasona/ trifrenatato de vilanterol por 7 dias, houve um aumento na exposição sistêmica do furoato de fluticasona (até três vezes, medida pela  $ASC_{(0-24)}$ ) em indivíduos com insuficiência hepática (Child-Pugh A, B ou C) em comparação com indivíduos saudáveis. O aumento da exposição sistêmica do FF (furoato de fluticasona / trifrenatato de vilanterol 200/25 mcg) em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) foi associado com uma redução média de 34% no cortisol sérico em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição sistêmica do furoato de fluticasona com dose normalizada foi semelhante em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh B ou C).

Após administração contínua de furoato de fluticasona/ trifrenatato de vilanterol por 7 dias, não houve nenhum aumento significativo na exposição sistêmica ao trifrenatato de vilanterol ( $C_{max}$  e  $ASC$ ) em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh A, B ou C).



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Não houve efeitos clinicamente relevantes da combinação furoato de fluticasona/ vilanterol nos efeitos sistêmicos beta-adrenérgicos (frequência cardíaca ou potássio sérico) em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada (trifenatato de vilanterol, 25 mcg) ou com insuficiência hepática grave (trifenatato de vilanterol, 12,5 mcg) em comparação com indivíduos saudáveis.

### Outras populações

Em indivíduos com asma ou DPOC, as estimativas de  $ASC_{(0-24)}$  de furoato de fluticasona para indivíduos do Leste Asiático, Japão e Sudeste Asiático (12-13% de indivíduos) foram em média de 33% a 53% superiores em comparação com outros grupos raciais. No entanto, não havia nenhuma evidência para a maior exposição sistêmica nessas populações a ser associada com maior efeito sobre a excreção de cortisol urinário de 24 horas. Em média, o  $C_{\max}$  do trifenatato de vilanterol é estimado entre 220 e 287% superior e a  $ASC_{(0-24)}$  comparáveis para os indivíduos de herança asiática em comparação com indivíduos de outros grupos raciais. No entanto, não houve nenhuma evidência de que este  $C_{\max}$  superior do trifenatato de vilanterol tenha resultado em efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.

Em indivíduos com DPOC  $ASC_{(0-24)}$  estimada de fluticasona para indivíduos do Oeste asiático, Japoneses e Sudoeste asiático (12-13% dos indivíduos) houve uma média de 23% a 30% maior comparada com indivíduos caucasianos. No entanto, não houve evidência de uma maior exposição sistêmica nesta população estando associada com um maior efeito em 24 horas na excreção urinária de cortisol. Não houve efeito de raça sobre as estimativas de parâmetros farmacocinéticos do trifenatato de vilanterol em indivíduos com DPOC.

### Sexo, peso e IMC

Não houve nenhuma evidência quanto a sexo, peso ou IMC para influenciar a farmacocinética do furoato de fluticasona com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de fase III em 1.213 indivíduos com asma (712 mulheres) e 1.225 indivíduos com DPOC (392 mulheres).

Não houve nenhuma evidência quanto a sexo, peso ou IMC para influenciar a farmacocinética do trifenatato de vilanterol com base em uma análise farmacocinética populacional em 856 indivíduos com asma (500 mulheres) e 1.091 indivíduos com DPOC (340 mulheres).

Nenhum ajuste de dose é necessário com base em sexo, peso ou índice de massa corporal (IMC).

### Dados de segurança pré-clínica

Efeitos farmacológicos e toxicológicos observados com furoato de fluticasona ou vilanterol em estudos não clínicos foram aqueles tipicamente associados com glicocorticoides ou  $\beta_2$  agonistas. A administração de furoato de fluticasona combinada com vilanterol não resultou em nenhuma nova toxicidade significativa.

### Carcinogênese/mutagenese

O furoato de fluticasona não foi genotóxico em uma bateria de estudos padrões e não foi carcinogênica em estudos de inalação vitalício de ratos ou camundongos em exposições semelhantes às doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.

Estudos de toxicidade genética indicam que vilanterol não representa um perigo genotóxico para humanos. Consistente com achados para outros  $\beta_2$ -agonistas, estudos de inalação vitalício com vilanterol causaram efeitos proliferativos no trato reprodutivo de fêmeas de rato e camundongo e na glândula pituitária de ratos. Não houve um aumento na incidência tumoral em ratos ou camundongos em exposições de 1,2 a 30 vezes, respectivamente, às doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.

### Toxicologia Reprodutiva

Efeitos observados após a administração por inalação de furoato de fluticasona em combinação com vilanterol em ratos foi semelhante às aquelas observadas com furoato de fluticasona isolado.

O furoato de fluticasona não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas atrasou o desenvolvimento de ratos e causou aborto em coelhos em doses matematicamente tóxicas. Não houve efeitos no desenvolvimento de ratos em exposições aproximadamente 3 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.

O vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, vilanterol causou efeitos semelhantes aos vistos com outros  $\beta_2$ -agonistas (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão do esterno e mal rotação/flexão dos membros). Quando administrado via subcutânea, não existem efeitos na exposição 84 vezes maiores do que aqueles da dose máxima recomendada em humanos, baseado em AUC.

O furoato de fluticasona e o vilanterol não apresentaram efeitos adversos na fertilidade ou desenvolvimento em ratos pré- e pós-natal.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Relvar® Ellipta®** é contraindicado em pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham demonstrado hipersensibilidade ao furoato de fluticasona, trifenatato de vilanterol ou qualquer excipiente.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Deterioração da doença

**Relvar® Ellipta®** não deve ser usado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda de DPOC, para as quais é necessário um broncodilatador de ação rápida. Aumentar o uso de broncodilatadores de ação rápida para aliviar sintomas indica deterioração do controle e os pacientes devem ser examinados por um médico.

Pacientes não devem interromper a terapia com o **Relvar® Ellipta®** em asma ou DPOC, sem supervisão de um médico uma vez que os sintomas podem reaparecer após a interrupção.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Eventos adversos relacionados à asma e exacerbações podem ocorrer durante o tratamento com o **Relvar® Ellipta®**. Os pacientes devem ser orientados a continuar o tratamento, mas devem procurar um médico se os sintomas de asma permanecerem não controlados ou piorarem após o início do tratamento com **Relvar® Ellipta®**.

### **Broncoespasmo paradoxal**

Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento imediato no chiado após a dose. Este sintoma deve ser tratado imediatamente com a inalação de um broncodilatador de ação rápida. **Relvar® Ellipta®** deve ser interrompido imediatamente, o paciente avaliado e aplicado tratamento alternativo se necessário.

### **Efeitos cardiovasculares**

Efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, por exemplo, taquicardia supraventricular e extrassístoles podem ser desencadeados com medicamentos simpatomiméticos, como o **Relvar® Ellipta®**. Em um estudo controlado por placebo em indivíduos com histórico ou com risco aumentado de doenças cardiovasculares, não houve aumento do risco de eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares graves ou morte cardiovascular adjudicada em pacientes recebendo **Relvar® Ellipta®** em comparação com placebo (ver Reações Adversas). No entanto, o **Relvar® Ellipta®** deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave.

### **Pacientes com comprometimento hepático**

Para pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, a dose 100/25 mcg deve ser utilizada e os pacientes devem ser monitorizados quando a reações adversas sistêmicas relacionadas com corticosteroides.

### **Efeitos sistêmicos**

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteroides inalatório, particularmente em altas doses prescritas por longos períodos. Os efeitos são menos prováveis de ocorrer do que no caso de corticoides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem a Síndrome de Cushing, supressão do eixo HPA, diminuição da densidade mineral óssea, retardo de crescimento em crianças e adolescentes, catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa (CSCR), e mais raramente uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças).

**Relvar® Ellipta®** deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ou em pacientes com infecções crônicas ou não tratadas.

### **Hiperglicemia**

Houve relatos de aumentos dos níveis de glicose no sangue e isso deve ser considerado quando se prescrever aos pacientes com fatores de risco ou histórico de diabetes mellitus.

### **Pneumonia em pacientes com DPOC**

Observou-se aumento de pneumonia em pacientes com DPOC recebendo **Relvar® Ellipta®**. Também houve aumento da incidência de pneumonia resultando em hospitalização. Em alguns casos esses eventos de pneumonia foram fatais (ver Resultados de Eficácia e Reações Adversas). Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois as características clínicas de tais infecções se sobrepõem aos sintomas de exacerbações da DPOC. Fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC recebendo **Relvar® Ellipta®** incluem tabagismo, pacientes com histórico de pneumonia anterior, pacientes com IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> e pacientes com VEF<sub>1</sub> < 50% do previsto (volume expiratório forçado no primeiro segundo). Estes fatores devem ser considerados quando furoato de fluticasona/ trifenantato de vilanterol é prescrito e o tratamento deve ser reavaliado se ocorrer pneumonia.

**Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg não é indicado para pacientes com DPOC. Não há nenhum benefício adicional da dose de 200/25 mcg em comparação com a dose de 100/25 mcg e existe um potencial aumento de risco de reações adversas relacionadas com corticosteroides sistêmicos.

### **Pneumonia em pacientes com asma**

Os pacientes com asma utilizando furoato de fluticasona/ trifenantato de vilanterol 200/25 mcg podem apresentar um risco maior de pneumonia em comparação com os que recebem furoato de fluticasona/ trifenantato de vilanterol 100/25 ou placebo (ver Reações Adversas). Nenhum fator de risco foi identificado.

### **Excipientes**

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas**

O furoato de fluticasona ou vilanterol não tem ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

### **Fertilidade**

Não há dados de fertilidade em humanos. Estudos em animais não indicaram efeito do trifenantato de vilanterol ou do furoato de fluticasona sobre a fertilidade.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

### Amamentação

Há informações limitadas sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou seus metabólitos no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides e beta<sub>2</sub>-agonistas são detectados no leite humano. Um risco para recém-nascidos em aleitamento não pode ser excluído.

Deve-se tomar uma decisão quanto a descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapia com **Relvar® Ellipta®**, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

### Gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente significativas. Não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de **Relvar® Ellipta®** em mulheres grávidas.

A administração de **Relvar® Ellipta®** para mulheres grávidas deve ser considerada apenas se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto.

### Categoria C de risco na gravidez.

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

**Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas clinicamente significativas, causadas por furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol em doses clínicas, são consideradas improváveis devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a inalação.

### Interação com betabloqueadores

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. O uso simultâneo de betabloqueadores não-seletivos e seletivos deve ser evitado, a menos que haja real necessidade para a sua utilização.

### Interação com inibidores CYP3A4

O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são rapidamente eliminados por metabolismo extenso de primeira passagem, obtido pela enzima hepática CYP3A4.

Deve-se tomar cuidado quando coadministrar com fortes inibidores CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir), pois há a possibilidade de aumento da exposição sistêmica tanto ao furoato de fluticasona quanto ao vilanterol, o que poderia levar a um aumento no potencial de reações adversas. Um estudo de interação medicamentosa com repetição de dose CYP3A4 foi realizado em indivíduos saudáveis, com a combinação de furoato de fluticasona/vilanterol (200/25) e cetoconazol (400 mg), um forte inibidor da CYP3A4. A coadministração aumentou a ASC média (0-24) e C<sub>max</sub> 36% e 33%, respectivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% na concentração média ponderada de cortisol no soro de 0-24h. A coadministração aumentou a ASC<sub>(0-12)</sub> média e o C<sub>max</sub> do trifenatato de vilanterol 65% e 22%, respectivamente. O aumento da exposição ao trifenatato de vilanterol não foi associado com um aumento nos efeitos sistêmicos relacionados à beta-agonistas na frequência cardíaca, potássio no sangue ou intervalo QTcF.

### Interação com inibidores da glicoproteína P

O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são substratos da glicoproteína-P (P-gp). Um estudo de farmacologia clínica em indivíduos saudáveis com trifenatato de vilanterol coadministrado com forte P-gp e verapamil inibidor moderado da CYP3A4 não indicou qualquer efeito significativo sobre a farmacocinética do vilanterol. Estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da P-gp e furoato de fluticasona não foram realizados.

### Medicamentos simpatomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isoladamente ou como parte da terapia de associação) pode potencializar as reações adversas do furoato de fluticasona/vilanterol. **Relvar® Ellipta®** não deve ser usado em associação com outros beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de longa ação.

### População pediátrica

Estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de armazenamento

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Após aberto, válido por 1 mês.

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.**

### Aspectos físicos / Características organolépticas

O inalador plástico **Ellipta®** consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa azul e contador de dose, embalado em uma bandeja contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.

O inalador **Ellipta®** contém duas tiras de strip com 14 ou 30 doses regularmente distribuídas, cada uma contendo pó branco.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

**Relvar® Ellipta®** é indicado apenas para inalação.

**Relvar® Ellipta®** deve ser administrado no mesmo horário do dia, todos os dias.

A decisão final sobre a dose pela manhã ou à noite, deve ser deixada a critério médico.

Se uma dose for esquecida, a próxima dose deve ser administrada no horário normal no dia seguinte.

Após a inalação, o paciente deve lavar a boca com água, sem engolir.

### - ASMA

#### • Adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais:

A dose recomendada de **Relvar® Ellipta®** é:

- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia; ou

- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg uma vez ao dia.

Pacientes geralmente apresentam melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos da inalação de **Relvar® Ellipta®**. No entanto, o paciente deve ser informado que o uso diário é necessário para manter o controle dos sintomas da asma e que o uso deve ser contínuo mesmo quando estiver assintomático.

Se os sintomas aumentarem no período entre as doses, um beta<sub>2</sub> agonista de curta ação deve ser administrado imediatamente para alívio.

Uma dose inicial de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg deve ser considerada para adultos e adolescentes de 12 anos ou mais que necessitam de uma dose baixa a média de corticosteroide inalado em combinação com um beta<sub>2</sub> agonista de longa ação. Se os pacientes não estiverem adequadamente controlados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, deve-se considerar um aumento da dose para 200/25 mcg, que pode fornecer melhora adicional no controle da asma.

Pacientes devem ser regularmente avaliados por um profissional da saúde de forma que a concentração de furoato de fluticasona/trifenatol que eles estejam recebendo permaneça ideal e seja alterada apenas sob orientação médica. A dose deve ser ajustada para a menor dose na qual o controle efetivo dos sintomas é mantido.

**Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes de 12 anos ou mais que necessitam de dose elevada de corticosteroides inalatório em combinação com um beta<sub>2</sub> agonista de longa ação.

A dose máxima recomendada é 200/25 mcg de **Relvar® Ellipta®** uma vez ao dia.

Pacientes com asma devem receber a concentração apropriada de furoato de fluticasona de acordo com a gravidade da sua doença. Prescritores devem estar cientes que em pacientes com asma, 100 mcg de furoato de fluticasona administrada uma vez ao dia é aproximadamente equivalente à 250 mcg de propionato de fluticasona administrado duas vezes ao dia, enquanto 200 mcg de furoato de fluticasona é aproximadamente equivalente à 500 mcg de propionato de fluticasona administrado duas vezes ao dia.

#### • Crianças menores de 12 anos:

A segurança e eficácia de **Relvar® Ellipta®** em crianças menores de 12 anos de idade não foi estabelecida. Nenhum dado está disponível.

### - DPOC

#### • Adultos acima de 18 anos

A dose recomendada de **Relvar® Ellipta®** é:

- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia.

**Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg não é indicado para pacientes com DPOC. Não há benefício adicional na concentração de 200/25 mcg quando comparada com a de 100/25 mcg e existe um risco potencial aumentado de pneumonia e reações adversas sistêmicas relacionadas ao uso de corticosteroide.

Pacientes normalmente apresentam melhora na função pulmonar dentro de 16-17 minutos de inalação de **Relvar® Ellipta®**.

#### • Crianças

Não há relevância para o uso de **Relvar® Ellipta®** na população pediátrica dada a indicação para DPOC.



## Relvar® Ellipta®

### Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

#### - ASMA e DPOC

##### • Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com mais de 65 anos (ver Farmacocinética).

##### • Comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal (ver Farmacocinética).

##### • Comprometimento hepático

Estudos em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave apresentou um aumento na exposição sistêmica ao furoato de fluticasona ( $C_{\text{máx}}$  e ASC) (ver Farmacocinética).

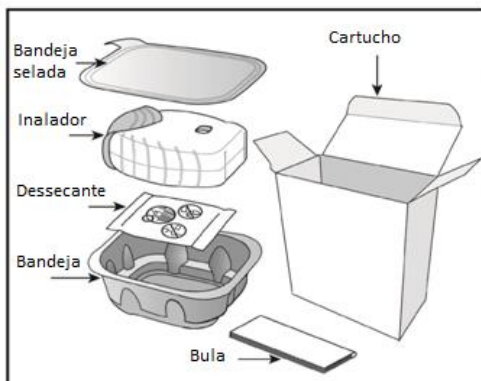
Deve-se tomar cuidado quanto à dosagem para pacientes com insuficiência hepática, pois eles podem ter mais risco de reações adversas sistêmicas associadas com corticosteroides.

Para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave a dose máxima é a de 100/25 mcg.

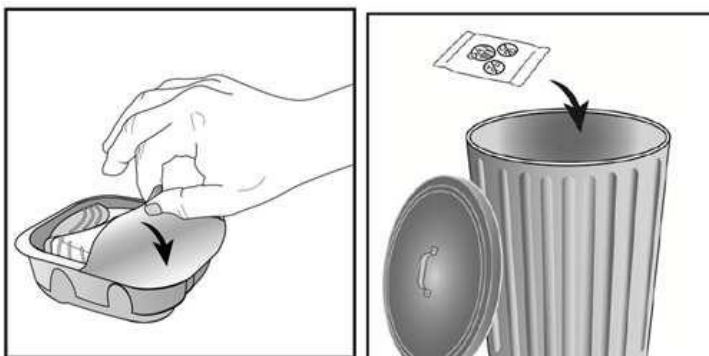
#### Modo de uso:

Quando utilizar o inalador **Ellipta®** pela primeira vez, não é necessário verificar se esse dispositivo está funcionando corretamente e não é preciso prepará-lo especialmente para uso. Deve-se apenas seguir as instruções, passo a passo, a seguir.

#### O cartucho de Relvar® Ellipta® contém:



O inalador **Ellipta®** é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando você estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.

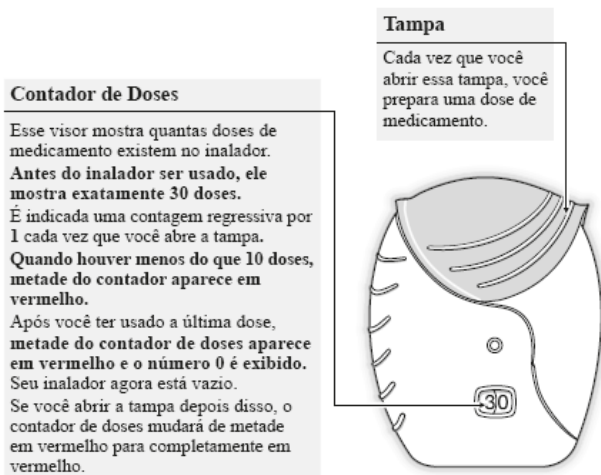


Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição “fechado”. Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a “data de descarte” no rótulo do inalador. A data de descarte é 1 mês após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

As instruções para o inalador **Ellipta®** com 30 doses, a seguir, também se aplicam ao dispositivo com 14 doses.

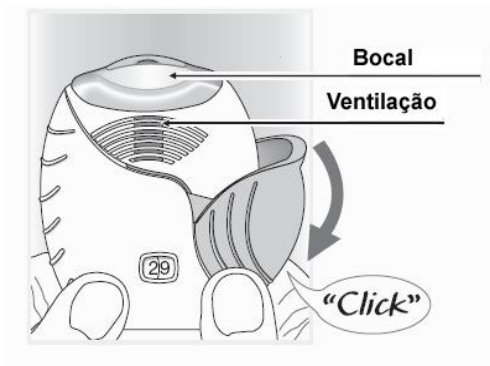
#### a) Ler antes de iniciar a inalação.

A tampa do inalador **Ellipta**® só deve ser aberta quando estiver pronto para administrar a dose. Se a tampa do inalador **Ellipta**® for aberta sem inalar o medicamento, uma dose será perdida. A dose será mantida com segurança no inalador, mas não ficará mais disponível. O dispositivo **Ellipta**® não permite administrar uma dose extra do medicamento acidentalmente ou uma dose dupla em uma mesma inalação.



#### b) Preparar uma dose:

- A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.
- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- Não agite o inalador em momento nenhum.

#### c) Como inalar o medicamento:



### Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



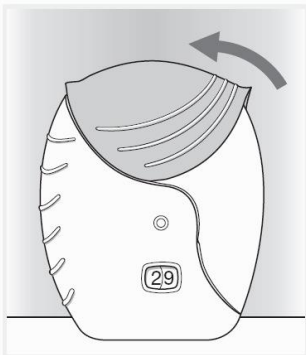
- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador **Ellipta**® da boca.
- Expire lenta e suavemente.

O paciente poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento, mesmo quando usar o inalador **Ellipta**® corretamente.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

#### d) Feche o inalador:

- Deslize a tampa para cima o mais distante possível até fechar o bocal.



- O paciente deve enxaguar a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador **Ellipta**®. Isto vai fazer com que o paciente esteja menos propenso a desenvolver candidíase oral como efeito colateral.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Dados de estudos clínicos

Foram utilizados dados de extensos estudos clínicos sobre asma ou DPOC para determinar a frequência das reações adversas associadas ao **Relvar**® **Ellipta**®. No programa de desenvolvimento clínico de asma, ao todo 7.034 pacientes foram incluídos em uma avaliação integrada de reações adversas. No programa de desenvolvimento clínico de DPOC, ao todo 6.237 pacientes foram incluídos em uma avaliação integrada de reações adversas.

Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia e nasofaringite. O perfil de segurança foi semelhante em pacientes com asma e DPOC, excetuando-se por pneumonia e fraturas. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em pacientes com DPOC.

**Reações muito comuns (>1/10):** nasofaringite, cefaleia.

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** pneumonia\*, infecção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase oral e de garganta, dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonia, dor abdominal, artralgia, dor nas costas, fraturas\*\*, febre.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

**Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):** extrassístoles\*\*

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### \*Pneumonia

Em dois estudos replicados com um ano de duração em pacientes com DPOC (média VEF<sub>1</sub> pós broncodilatador 45% previsto na triagem, desvio padrão (SD) 13%) com histórico de exacerbação no ano anterior (n=3.255), houve uma maior incidência de pneumonia (6%-7%) reportada em pacientes que receberam a combinação furoato de fluticasona (nas concentrações de 50, 100 e 200 mcg)/vilanterol 25 mcg do que em pacientes que receberam vilanterol 25 mcg em monoterapia (3%). Pneumonia com necessidade de hospitalização ocorreu em 3% dos pacientes que receberam furoato de fluticasona/vilanterol (todas as concentrações) e em <1% dos pacientes que receberam vilanterol. Nestes estudos, nove casos fatais de pneumonia foram reportados. Destes, sete foram reportados durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg, um durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg e um após o tratamento com vilanterol em monoterapia.

No SUMMIT, estudo multicêntrico, randomizado (HZC113782), 16.568 indivíduos receberam **Relvar® Ellipta®** 100/25mcg, furoato de fluticasona 100 mcg, vilanterol 25mcg, ou placebo, em média por 1,7 anos. Os indivíduos tinham DPOC moderada (média VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador 60% previsto na triagem, SD 6%) e um histórico ou um risco aumentado de doença cardiovascular. Os eventos adversos de pneumonia encontram-se na tabela abaixo:

Eventos observados durante o tratamento	Número de indivíduos (%) [Taxa de eventos por 1000 Anos de Tratamento]			
	Relvar® Ellipta® 100/25 mcg N=4,140	furoato de fluticasona 100 mcg N=4,157	vilanterol 25 mcg N=4,140	placebo N=4,131
Pneumonia	237 (6) [39.5]	228 (5) [42.4]	163 (4) [27.7]	214 (5) [38.4]
Pneumonia grave	140 (3) [22.4]	146 (4) [25.1]	104 (3) [16.4]	127 (3) [22.2]
Morte por pneumonia adjudicada	13 (<1) [1.8]	10 (<1) [1.5]	6 (<1) [0.9]	9 (<1) [1.4]

Em uma análise integrada de 11 estudos em pacientes com asma (7.034), a incidência de pneumonia (ajustada por exposição, devido ao baixo e limitado número de pacientes no grupo placebo) observada com furoato de fluticasona/vilanterol na concentração de 100/25 mcg (9,6/1000 pacientes ano) foi similar ao placebo (8,0/1000 pacientes ano). Houve uma incidência maior de pneumonia na concentração de 200/25 mcg (18,4/1000 pacientes ano) em comparação com a concentração de 100/25 mcg. Alguns dos eventos de pneumonia levaram à hospitalização com ambas as concentrações e não foram observadas diferenças na incidência de eventos graves entre as duas concentrações.

#### \*\*Eventos cardiovasculares (ver em Advertências e Precauções)

Para o estudo SUMMIT (ver descrição acima), eventos adversos cardiovasculares são observados na tabela abaixo.

Eventos observados durante o tratamento	Número de indivíduos (%) [Taxa de eventos por 1000 Anos de Tratamento]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Cardiovascular	735 (18) [163]	699 (17) [157]	707 (17) [157]	695 (17) [164]
Cardiovascular grave	350 (8) [64.5]	320 (8) [58.1]	337 (8) [59.2]	318 (8) [63.2]
Morte cardiovascular adjudicada	82 (2) [11.7]	80 (2) [11.6]	90 (2) [12.9]	86 (2) [13.0]

FF = furoato de fluticasona; VI - vilanterol

#### \*\*\*Fraturas

Em dois estudos de 12 meses, em um total de 3.255 pacientes com DPOC, a incidência de fraturas ósseas em geral foi baixa em todos os grupos de tratamento, com maior incidência em todos os grupos do **Relvar® Ellipta®** (2%) comparado com o grupo trifrenatato de vilanterol 25 mcg (< 1%). Embora houvesse mais fraturas nos grupos **Relvar® Ellipta®** em comparação com o grupo trifrenatato de vilanterol 25 mcg, fraturas associadas geralmente com o uso de corticosteroides (por exemplo: compressão medular/fratura coluna, quadril e acetabular) ocorreram em < 1% dos grupos tratados com **Relvar® Ellipta®** e trifrenatato de vilanterol.



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Para o estudo SUMMIT (ver descrição acima), fraturas foram observadas na tabela abaixo.

Eventos observados durante o tratamento	Número de indivíduos (%)			
	[Taxa de evento por 1000 Anos de Tratamento]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Todas as fraturas	82 (2) [13.6]	66 (2) [12.8]	74 (2) [13.2]	69 (2) [11.5]
Fraturas comumente associadas ao uso de corticosteroide inalatório	23 (<1) [3.4]	24 (<1) [3.9]	17 (<1) [2.4]	13 (<1) [2.1]

FF = furoato de fluticasona; VI - vilanterol

Em uma análise integrada de 11 estudos sobre asma (7.034 pacientes), a incidência de fraturas foi < 1% e geralmente associada com trauma.

### Dados pós-comercialização

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** espasmos musculares.

**Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):** hiperglicemia

**Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1000):** reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, *rash* e urticaria; palpitações e taquicardia; ansiedade, tremor; broncoespasmo paradoxal.

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

### 10. SUPERDOSE

#### Sinais e sintomas:

Uma superdosagem de **Relvar® Ellipta®** pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo as observadas com superdosagem de outros beta<sub>2</sub>-agonistas e consistentes com os conhecidos efeitos de classe de corticosteroides inalados (consulte Advertências e Precauções).

#### Tratamento:

Não há tratamento específico para superdosagem com o **Relvar® Ellipta®**. No caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento auxiliar com monitoramento adequado, se necessário.

O uso de betabloqueadores cardiosseletivos só deve ser considerado para efeitos de forte superdosagem de trifenatato de vilanterol que sejam clinicamente preocupantes e que não respondam às medidas de apoio. Os medicamentos betabloqueadores cardiosseletivos devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo.

Um tratamento adicional deve ser clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de intoxicação, onde disponível.

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

**III - DIZERES LEGAIS** Registro: 1.0107.0299

Produzido por: Glaxo Operations UK Limited.  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ – Inglaterra

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**



L1959\_relvar\_po\_inalação\_EU\_GDS12



Relvar® Ellipta®

## Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2025.

### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
25/09/2014	0802147/14-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2012	1044411/13-4	1458 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	17/02/2014	<u>Registro de Medicamento Novo</u>	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
15/10/2014	0932894/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2014	0932894/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	VPS Identificação do medicamento reações adversas  VP Identificação do medicamento Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
02/12/2014	1078695/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2014	1078695/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2014	VPS Identificação do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas VP Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
25/03/2015	0262846/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	0262846/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	VPS Reações adversas VP Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
07/08/2015	0701236/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2015	0701236/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2015	VPS Reações adversas VP Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
17/05/2018	0393128/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	0393128/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	<u>VPS</u> 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas <u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
09/01/2019	0018215/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	2237707/17 - 7	11121 - RDC73/2016 - NOVO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	24/12/2018	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
18/01/2019	0051410/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	2237707/17 - 7	11121 - RDC73/2016 - NOVO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	24/12/2018	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
09/03/2021	0920287/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/03/2021	0920287/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/03/2021	<b>Bula do profissional</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS  <b>Bula do paciente</b> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
16/07/2022	4435137/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/09/2021	3494964/21-0	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	21/06/2022	<b>Bula do profissional</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
12/08/2024	1099987/24-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2024	1099987/24-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2024	<u>VPS</u> III. DIZERES LEGAIS  <u>VP</u> III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND
06/05/2025	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/05/2025	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/05/2025	<u>VPS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III. DIZERES LEGAIS <u>VP</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 100 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 14 DOSES + BAND 200 MCG + 25 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND



**NOVOLIN N**

**FRASCO-AMPOLA 10 ML**

**SUSPENSÃO INJETÁVEL**

**100 UI/ML**



---

## **Novolin® N** **insulina humana**

### **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Novolin® N  
insulina humana

### **APRESENTAÇÕES**

Suspensão injetável de insulina humana em um frasco-ampola.  
100 UI/mL  
Embalagem contendo 1 frasco-ampola, com 10 mL de suspensão.  
O frasco-ampola possui uma tampa e um lacre plástico protetor inviolável.

### **USO SUBCUTÂNEO**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **COMPOSIÇÃO**

A substância ativa é a insulina humana rDNA (produzida pela tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*).  
Novolin® N é uma suspensão injetável de insulina isofana (NPH)  
1 mL contém 100 UI de insulina humana.  
Um frasco contém 10 mL equivalente a 1000 UI.  
Uma Unidade Internacional (UI) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

Excipientes: cloreto de zinco, glicerol, metacresol, fenol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, hidróxido de sódio / ácido clorídrico (ajuste de pH), sulfato de protamina e água para injetáveis.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

Novolin® N é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus*.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudo clínico realizado com pacientes com diabetes tipo 2, verificou-se que a insulina humana de ação intermediária (Novolin® N), quando administrada antes de dormir, reduz a hipoglicemia e leva a um maior controle glicêmico.

CUSI, K.; CUNNINGHAM, G.R.; COMSTOCK, J.P. Safety and efficacy of normalizing fasting glucose with bedtime NPH insulin alone in NIDDM. *Diabetes Care*, v. 18, n. 6, p. 843-51, 1995.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Nenhuma informação clínica revela risco para seres humanos, baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de repetição de dose, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade na reprodução.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

O efeito de redução da glicemia ocorre devido à absorção facilitada de glicose após a ligação da insulina aos seus receptores das células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado.

Novolin® N é uma insulina de ação prolongada.

O início da ação ocorre dentro de 1 hora e 30 minutos, o efeito máximo é atingido dentro de 4 a 12 horas e a duração total da ação é de aproximadamente 24 horas.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos. Consequentemente, o perfil do tempo de ação de uma preparação de insulina é determinado unicamente por suas características de absorção.

Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e local de administração, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética dos produtos contendo insulina é, portanto, afetada por variações intra e interindividuais significativas.

#### **Absorção**

A concentração plasmática máxima da insulina é alcançada dentro de 2 - 18 horas após a administração subcutânea.

#### **Distribuição**

Não foi observada nenhuma ligação intensa às proteínas plasmáticas, exceto anticorpos de insulina circulantes (quando presentes).

#### **Metabolismo**

Relata-se que a insulina humana é degradada pela protease de insulina ou enzimas de degradação da insulina e possivelmente proteína dissulfeto isomerase. Uma série de sítios de clivagem (hidrólise) na molécula de insulina humana foram propostos e nenhum dos metabólitos formados após a clivagem é ativo.

#### **Eliminação**

A meia-vida terminal é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A meia-vida terminal ( $t_{1/2}$ ) é, portanto, uma medida da absorção e não da eliminação propriamente dita da insulina do plasma (a insulina na corrente sanguínea tem uma  $t_{1/2}$  de alguns minutos). Estudos indicam uma  $t_{1/2}$  de cerca de 5 - 10 horas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”).

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Antes de viajar para regiões com diferentes fusos horários, o paciente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que isso pode significar que ele terá que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes.

Suspensões de insulina não devem ser usadas em bombas de infusão de insulina.

#### **Hiperglicemia**

Uma dose inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar a hiperglicemia.

Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia começam de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes sintomas incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com rubor, boca seca, perda de apetite, bem como hálito com odor de acetona.

No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados eventualmente levam a cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

#### **Hipoglicemia**

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina do paciente (vide itens “9. Reações Adversas” e “10. Superdose”). A omissão planejada ou não de uma refeição ou o exercício físico extenuante pode levar a hipoglicemia.

Os pacientes cujo controle glicêmico é consideravelmente otimizado, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser aconselhados adequadamente.

Os sintomas habituais de aviso poderão desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

#### **Transferência para outras insulinas**

A transferência de um paciente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana, análogo de insulina humana) e / ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos de um outro tipo de insulina para Novolin® N podem requerer um número maior de aplicações diárias ou uma mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais.

Se for necessário um ajuste quando os pacientes mudam para Novolin® N, este pode ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Alguns pacientes que apresentaram reações de hipoglicemia após transferir de insulinas de origem animal, reportaram que os sintomas de aviso de hipoglicemia foram menos intensos ou diferentes daqueles obtidos com o uso da insulina anterior.

#### **Reações no local de injeção**

Assim como para qualquer terapêutica insulínica, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de Novolin® N.

#### **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

#### **Combinação de tiazolidinedionas e insulinas**

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento combinado de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

#### **Evitar misturas acidentais e erros de medicação**

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada aplicação, para evitar misturas acidentais entre Novolin® N e outras insulinas.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas**

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

---

## Gravidez

### **Categoria de risco na gravidez: B.**

Não existem restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, já que a insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia, que podem ocorrer com o diabetes mal controlado, aumentam o risco de malformações e óbito intra-uterino. Controle e monitoramento intensificados da glicemia de mulheres grávidas com diabetes são recomendados durante toda a gravidez e quando se deseja engravidar.

As necessidades de insulina geralmente diminuem no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres.

**Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

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

## Lactação

Após o parto, as necessidades de insulina normalmente voltam rapidamente aos valores pré-gravidez. Não há restrição ao tratamento com Novolin® N durante a amamentação.

O tratamento com insulina na mãe lactante não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de Novolin® N, a dieta ou ambas podem precisar de ajustes.

**Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano: O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.**

**Este medicamento pode causar doping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), agentes betabloqueadores não seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireóide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a sua recuperação. A octreotida e a lanreotida podem tanto reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicemiante da insulina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento tem validade de 30 meses.

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter longe do compartimento do congelador. Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem externa para protegê-lo da luz.

Novolin® N deve ser protegido do calor excessivo e da luz.

Após o início do uso ou quando carregado como reserva: não refrigerar.

**Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).**

**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.**

Novolin® N é uma suspensão aquosa branca e leitosa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de seringas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como as embalagens coletoras contendo seringas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Novolin® N é uma insulina de ação prolongada.

### **Posologia**

A dose é individual, sendo determinada de acordo com as necessidades do paciente. A dose total diária média de insulina necessária para manutenção da terapia do paciente com diabetes tipo 1, varia entre 0,5 e 1,0 UI/kg, dependendo do paciente. Entretanto, em pré-adolescentes, a média diária de insulina necessária geralmente varia entre 0,7 a 1,0 UI/kg. A dose inicial para pacientes com diabetes do tipo 2 é frequentemente mais baixa, por exemplo, 0,3 a 0,6 UI/kg/dia.

Nos pacientes com diabetes *mellitus*, o controle glicêmico otimizado posterga o início de complicações diabéticas tardias. A monitorização da glicose no sangue é, portanto, recomendada.

A exigência diária de insulina pode ser maior em pacientes com resistência à insulina (por exemplo, durante a puberdade ou devido à obesidade) e menor nos pacientes com produção endógena residual de insulina.

O médico determina se uma ou várias injeções diárias são necessárias. Novolin® N pode ser usado isoladamente ou misturado com uma insulina de ação rápida ou ultra-rápida. Na insulino terapia intensiva a suspensão pode ser utilizada como insulina basal (injeção à noite e/ou pela manhã) com uma insulina de ação rápida ou ultra-rápida administrada às refeições.

#### Ajuste de dose

Doenças concomitantes, especialmente infecções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente. Doenças concomitantes nos rins, fígado, ou que afetem as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem necessitar de ajuste de dose. O ajuste da dose também pode ser necessário se os pacientes alteram sua atividade física ou dieta habitual.

Pode ser necessário o ajuste da dose quando se transferem pacientes de uma preparação de insulina para outra. (vide item “5. Advertências e Precauções”).

#### Administração

Novolin® N frasco deve ser utilizado com uma seringa.

#### AS SERINGAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Novolin® N é para uso subcutâneo. Suspensões de insulina nunca devem ser administradas intravenosamente.

Novolin® N é administrado através de injeção subcutânea na coxa. Se conveniente, a parede abdominal, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas. Os locais de aplicação deverão ser sempre alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

A injeção subcutânea na coxa resulta em uma absorção mais lenta e menos variável em comparação com os outros locais de injeção.

A injeção numa prega da pele minimiza o risco de injeção intramuscular não intencional. A agulha deve permanecer sob a pele durante 6 segundos pelo menos para garantir que a dose completa foi aplicada.

Novolin® N é acompanhado por uma bula contendo instruções detalhadas para utilização que devem ser seguidas.

Os frascos foram desenvolvidos para serem usados com seringas de insulina com a escala de unidades correspondente.

#### Incompatibilidades

Suspensões de insulina não devem ser adicionadas aos fluidos de infusão.

#### Precauções especiais para manuseio e descarte

Preparações de insulina que foram congeladas não devem ser utilizadas.

Após retirar o frasco de Novolin® N do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina de acordo com as instruções para a primeira utilização.

As suspensões de insulina não devem ser utilizadas se não apresentarem um aspecto uniformemente branco e leitoso após a ressuspensão

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas nesta seção são esperadas para este medicamento.

### a. Resumo do Perfil de Segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. Em estudos clínicos e durante o uso comercial, a frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico (vide seção c).

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local de aplicação (dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora intensa e repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

### b. Lista de Reações Adversas

As reações adversas listadas abaixo são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com a frequência e sistemas do organismo do MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção: “muito comum” (> 1/10), “comum” (> 1/100 e < 1/10), “incomum” (> 1/1.000 a < 1/100), “rara” (> 1/10.000 e < 1/1.000), “muito rara” (< 1/10.000) e não conhecida (não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune	Incomum: urticária, erupções cutâneas. Muito rara: reações anafiláticas*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	Muito rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Distúrbios da visão	Muito rara: distúrbios de refração Incomum: retinopatia diabética
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum: lipodistrofia*
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Incomum: reações no local de aplicação Incomum: edema

\* vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido - Amiloidose cutânea*
---	------------------------------------

\*vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”

#### **c. Descrição das principais reações adversas:**

- Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo erupção cutânea generalizada, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação, redução na pressão e desmaio/inconsciência) é muito rara, mas pode ser potencialmente uma ameaça à vida.

- Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia podem ocorrer repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitações.

- Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local de aplicação e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de administração dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide item “5. Advertências e Precauções”).

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

#### **10. SUPERDOSE**

Não é possível determinar uma superdose específica para insulina. Entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o paciente com diabetes carregue sempre consigo produtos contendo açúcar.

- Episódios de hipoglicemia grave, no qual o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), administrado por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos.

Uma vez recuperada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos para prevenir a reincidência.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

**Registro:** 1.1766.0004

#### **Produzido por:**

Novo Nordisk Production SAS  
Chartres, França ou  
Novo Nordisk Pharm. Industries LP.  
Clayton, Estados Unidos da América

#### **Importado por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.  
São José dos Pinhais/PR

#### **Registrado por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

CNPJ: 82.277.955/0001-55

**SAC: 0800 0144488**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/05/2024.**



*Novolin® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

© 2024

Novo Nordisk



**NOVOLIN N PENFILL**

**CARPULES 3 ML**

**SUSPENSÃO INJETÁVEL**

**100 UI/ML**

---

## Novolin® N Penfill®

### insulina humana

#### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Novolin® N Penfill®  
insulina humana

#### APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável de insulina humana em um carpule.  
100 UI/mL

Embalagem contendo 5 carpules, denominados Penfill®, cada um com 3 mL de suspensão, para encaixe em um sistema de aplicação de insulina. O carpule possui um êmbolo e uma tampa. No interior do carpule, há uma esfera de vidro para facilitar a ressuspensão.

#### USO SUBCUTÂNEO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO

A substância ativa é a insulina humana rDNA (produzida pela tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*).

Novolin® N Penfill® é uma suspensão injetável de insulina isofana (NPH)

1 mL contém 100 UI de insulina humana.

Cada carpule contém 3 mL equivalente a 300 UI.

Uma Unidade Internacional (UI) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

Excipientes: cloreto de zinco, glicerol, metacresol, fenol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, hidróxido de sódio / ácido clorídrico (ajuste de pH), sulfato de protamina e água para injetáveis.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

Novolin® N Penfill® é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus*.

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico realizado com pacientes com diabetes tipo 2, verificou-se que a insulina humana de ação intermediária (Novolin® N), quando administrada antes de dormir, reduz a hipoglicemia e leva a um maior controle glicêmico.

CUSI, K.; CUNNINGHAM, G.R.; COMSTOCK, J.P. Safety and efficacy of normalizing fasting glucose with bedtime NPH insulin alone in NIDDM. *Diabetes Care*, v. 18, n. 6, p. 843-51, 1995.

##### Dados de segurança pré-clínicos

Nenhuma informação clínica revela risco para seres humanos, baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de repetição de dose, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade na reprodução.

##### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

###### Propriedades farmacodinâmicas

O efeito de redução da glicemia ocorre devido à absorção facilitada de glicose após a ligação da insulina aos seus receptores das células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado.

Novolin® N é uma insulina de ação prolongada.

O início da ação ocorre dentro de 1 hora e 30 minutos, o efeito máximo é atingido dentro de 4 a 12 horas e a duração total da ação é de aproximadamente 24 horas.

###### Propriedades farmacocinéticas

A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos. Consequentemente, o perfil do tempo de ação de uma preparação de insulina é determinado unicamente por suas características de absorção.

Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e local de administração, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética dos produtos contendo insulina é, portanto, afetada por variações intra e interindividuais significativas.

###### Absorção

A concentração plasmática máxima da insulina é alcançada dentro de 2 - 18 horas após a administração subcutânea.

###### Distribuição

Não foi observada nenhuma ligação intensa às proteínas plasmáticas, exceto anticorpos de insulina circulantes (quando presentes).

###### Metabolismo

Relata-se que a insulina humana é degradada pela protease de insulina ou enzimas de degradação da insulina e possivelmente proteína dissulfeto isomerase. Uma série de sítios de clivagem (hidrólise) na molécula de insulina humana foram propostos e nenhum dos metabólitos formados após a clivagem é ativo.

###### Eliminação

A meia-vida terminal é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A meia-vida terminal ( $t_{1/2}$ ) é, portanto, uma medida da absorção e não da eliminação propriamente dita da insulina do plasma (a insulina na corrente sanguínea tem uma  $t_{1/2}$  de alguns minutos).

Estudos indicam uma t ½ de cerca de 5 - 10 horas.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de viajar para regiões com diferentes fusos horários, o paciente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que isso pode significar que ele terá que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes. Suspensões de insulina não devem ser usadas em bombas de infusão de insulina.

##### Hiperglicemia

Uma dose inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar a hiperglicemia. Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia começam de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes sintomas incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com rubor, boca seca, perda de apetite, bem como hálito com odor de acetona.

No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados eventualmente levam a cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

##### Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina do paciente (vide itens “9. Reações Adversas” e “10. Superdose”). A omissão planejada ou não de uma refeição ou o exercício físico extenuante pode levar a hipoglicemia.

Os pacientes cujo controle glicêmico é consideravelmente otimizado, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser aconselhados adequadamente.

Os sintomas habituais de aviso poderão desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

##### Transferência para outras insulinas

A transferência de um paciente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana, análogo de insulina humana) e / ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos de um outro tipo de insulina para Novolin® N Penfill® podem requerer um número maior de aplicações diárias ou uma mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais.

Se for necessário um ajuste quando os pacientes mudam para Novolin® N Penfill®, este pode ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Alguns pacientes que apresentaram reações de hipoglicemia após transferir de insulinas de origem animal, reportaram que os sintomas de aviso de hipoglicemia foram menos intensos ou diferentes daqueles obtidos com o uso da insulina anterior.

##### Reações no local de injeção

Assim como para qualquer terapêutica insulínica, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de Novolin® N Penfill®

##### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

##### Combinação de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento combinado de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. As tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

##### Evitar misturas acidentais e erros de medicação

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada aplicação, para evitar misturas acidentais entre Novolin® N Penfill® e outras insulinas.

##### Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

##### Gravidez

###### Categoria de risco na gravidez: B.

Não existem restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, já que a insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia, que podem ocorrer com o diabetes mal controlado, aumentam o risco de malformações e óbito intra-uterino. Controle e monitoramento intensificados da glicemia de mulheres grávidas com diabetes são recomendados durante toda a gravidez e quando se deseja engravidar.

As necessidades de insulina geralmente diminuem no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres.

Após o parto, as necessidades de insulina normalmente voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

**Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

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

##### Lactação

Não há restrição ao tratamento com Novolin® N Penfill® durante a amamentação.

O tratamento com insulina na mãe lactante não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de Novolin® N Penfill®, a dieta ou ambas



podem precisar de ajustes.

**Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano: O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.**

**Este medicamento pode causar doping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: antidiabéticos orais, inibidores da monoaminooxidase (IMAO), agentes betabloqueadores não seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a sua recuperação.

A octreotida e a lanreotida podem tanto reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicemiante da insulina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento tem validade de 30 meses.

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter longe do compartimento do congelador. Não congelar. Manter o carpule dentro da embalagem externa para protegê-lo da luz.

Novolin® N Penfill® deve ser protegido do calor excessivo e da luz.

Após o início do uso ou quando carregado como reserva: não refrigerar.

**Após aberto ou quando carregado como reserva, válido por 6 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).**

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

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

Novolin® N Penfill® é uma suspensão aquosa branca e leitosa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Novolin® N Penfill® é uma insulina de ação prolongada.

### Posologia

A dose é individual, sendo determinada de acordo com as necessidades do paciente. A dose total diária média de insulina necessária para manutenção da terapia do paciente com diabetes tipo 1, varia entre 0,5 e 1,0 UI/kg, dependendo do paciente. Entretanto, em pré-adolescentes, a média diária de insulina necessária geralmente varia entre 0,7 a 1,0 UI/kg. A dose inicial para pacientes com diabetes do tipo 2 é frequentemente mais baixa, por exemplo, 0,3 a 0,6 UI/kg/dia.

Nos pacientes com diabetes *mellitus*, o controle glicêmico otimizado posterga o início de complicações diabéticas tardias. A monitorização da glicose no sangue é, portanto, recomendada.

A exigência diária de insulina pode ser maior em pacientes com resistência à insulina (por exemplo, durante a puberdade ou devido à obesidade) e menor nos pacientes com produção endógena residual de insulina.

O médico determina se uma ou várias injeções diárias são necessárias. Novolin® N Penfill® pode ser usado isoladamente ou misturado com uma insulina de ação rápida ou ultra-rápida. Na insulino terapia intensiva a suspensão pode ser utilizada como insulina basal (injeção à noite e/ou pela manhã) com uma insulina de ação rápida ou ultra-rápida administrada às refeições.

### Ajuste de dose

Doenças concomitantes, especialmente infecções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

Doenças concomitantes nos rins, fígado ou que afetam as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem necessitar de ajuste de dose.

O ajuste da dose também pode ser necessário se os pacientes alteram sua atividade física ou dieta habitual.

Pode ser necessário o ajuste da dose quando se transferem pacientes de uma preparação de insulina para outra. (veja item “5. Advertências e Precauções”).

### Administração

Novolin® N Penfill® é para uso subcutâneo. Suspensões de insulina nunca devem ser administradas intravenosamente.

Novolin® N Penfill® é administrado através de injeção subcutânea na coxa. Se conveniente, a parede abdominal, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas. Os locais de aplicação deverão ser sempre alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

A injeção subcutânea na coxa resulta em uma absorção mais lenta e menos variável em comparação com os outros locais de injeção.

A injeção numa prega da pele minimiza o risco de injeção intramuscular não intencional. A agulha deve permanecer sob a pele durante 6

segundos pelo menos para garantir que a dose completa foi aplicada.

Novolin® N Penfill® é acompanhado por uma bula contendo instruções detalhadas para utilização que devem ser seguidas.

Novolin® N Penfill® foi desenvolvido para ser utilizado com sistemas de aplicação de insulina da Novo Nordisk e agulhas descartáveis NovoFine® de até 8 mm de comprimento. **AS AGULHAS E O SISTEMA DE APLICAÇÃO NÃO ESTÃO INCLuíDOS.** As instruções detalhadas que acompanham o sistema de aplicação devem ser seguidas.

#### Incompatibilidades

Suspensões de insulina não devem ser adicionadas aos fluidos de infusão.

#### Precauções especiais para manuseio e descarte

Os carpules devem ser usados somente em combinação com produtos compatíveis e que permitem seu funcionamento seguro e eficaz.

Novolin® N Penfill® não deve ser compartilhado. O recipiente não deve ser enchido novamente. Preparações de insulina que foram congeladas não devem ser utilizadas. Após retirar Novolin® N Penfill® do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina de acordo com as instruções para a primeira utilização.

As suspensões de insulina não devem ser utilizadas se não apresentarem um aspecto uniformemente branco e leitoso após a ressuspensão. O paciente deve ser orientado a descartar a agulha após cada injeção.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas nesta seção são esperadas para este medicamento.

### a. Resumo do Perfil de Segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. Em estudos clínicos e durante o uso comercial, a frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico (vide seção c). No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local de aplicação (dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora intensa e repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

### b. Lista de Reações Adversas

As reações adversas listadas abaixo são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com a frequência e sistemas do organismo do MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção: “muito comum” (> 1/10), “comum” (> 1/100 e < 1/10), “incomum” (> 1/1.000 e < 1/100), “rara” (> 1/10.000 e < 1/1.000), “muito rara” (< 1/10.000) e não conhecida (não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune	Incomum: urticária, erupções cutâneas. Muito rara: reações anafiláticas*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	Muito rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Distúrbios da visão	Muito rara: distúrbios de refração Incomum: retinopatia diabética
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum: lipodistrofia*
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Incomum: reações no local de aplicação Incomum: edema

\* vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido - Amiloidose cutânea*
---	------------------------------------

\*vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”

### c. Descrição das principais reações adversas:

#### • Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo erupção cutânea generalizada, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação, redução na pressão e desmaio/inconsciência) é muito rara mas pode ser potencialmente uma ameaça à vida.

#### • Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte.

Geralmente, os sintomas de hipoglicemia podem ocorrer repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitações.

#### • Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local de aplicação e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de administração dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide item “5. Advertências e Precauções”).

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

---

**10. SUPERDOSE**

Não é possível determinar uma superdose específica para insulina. Entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o paciente com diabetes carregue sempre consigo produtos contendo açúcar.
- Episódios de hipoglicemia grave, no qual o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos.

Uma vez recuperada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos para prevenir a reincidência.

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

**DIZERES LEGAIS**

**Registro:** 1.1766.0004

**Produzido por:**

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Montes Claros/MG

**Registrado por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.  
CNPJ: 82.277.955/0001-55  
Indústria Brasileira  
**SAC: 0800 0144488**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/05/2024.**



*Novolin®, Penfill® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

© 2024

Novo Nordisk A/S



**NOVOLIN N FLEXPEN**

**SISTEMAS DE**

**APLICAÇÃO**

**PREENCHIDOS - 3 ML**

**SUSPENSÃO INJETÁVEL**

**100 UI/ML**

## Novolin® N FlexPen® insulina humana

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Novolin® N FlexPen®  
insulina humana

### APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável de insulina humana em um sistema de aplicação preenchidos.

100 UI/mL Embalagem contendo 1 ou 5 sistemas de aplicação preenchidos Novolin® N FlexPen®, cada um com 3 mL de suspensão.

O carpule possui uma esfera de vidro para facilitar a ressuspensão.

### USO SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

A substância ativa é a insulina humana rDNA (produzida pela tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*).

Novolin® N FlexPen® é uma suspensão de insulina isofana (NPH).

1 mL contém 100 UI de insulina humana

Cada sistema de aplicação preenchido de Novolin® N FlexPen® contém 3 mL de suspensão injetável, correspondente a 300 UI.

Uma Unidade Internacional (UI) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

Excipientes: cloreto de zinco, glicerol, metacresol, fenol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, hidróxido de sódio / ácido clorídrico (ajuste de pH), sulfato de protamina e água para injetáveis.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Novolin® N FlexPen® é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus*.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico realizado com pacientes com diabetes tipo 2, verificou-se que a insulina humana de ação intermediária (Novolin® N), quando administrada antes de dormir, reduz a hipoglicemia e leva a um maior controle glicêmico.

CUSI, K.; CUNNINGHAM, G.R.; COMSTOCK, J.P. Safety and efficacy of normalizing fasting glucose with bedtime NPH insulin alone in NIDDM. *Diabetes Care*, v. 18, n. 6, p. 843-51, 1995.

#### Dados de segurança pré-clínicos

Nenhuma informação clínica revela risco para seres humanos, baseado em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade na reprodução.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

O efeito de redução da glicemia ocorre devido à absorção facilitada de glicose após a ligação da insulina aos seus receptores das células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado.

Novolin® N é uma insulina de ação prolongada.

O início da ação ocorre dentro de 1 hora e 30 minutos, o efeito máximo é atingido dentro de 4 a 12 horas e a duração total da ação é de aproximadamente 24 horas.

#### Propriedades farmacocinéticas

A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos. Consequentemente, o perfil do tempo de ação de uma preparação de insulina é determinado unicamente por suas características de absorção.

Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e local de administração, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética dos produtos contendo insulina é, portanto, afetada por variações intra e interindividuais significativas.

#### Absorção

A concentração plasmática máxima da insulina é alcançada dentro de 2 - 18 horas após a administração subcutânea.

#### Distribuição

Não foi observada nenhuma ligação intensa às proteínas plasmáticas, exceto anticorpos de insulina circulantes (quando presentes).

## Metabolismo

Relata-se que a insulina humana é degradada pela protease de insulina, enzimas de degradação de insulina e possivelmente pela proteína dissulfeto isomerase. Uma série de sítios de clivagem (hidrólise) da molécula de insulina humana foram propostos e nenhum dos metabólitos formados após a clivagem é ativo.

## Eliminação

A meia-vida terminal é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A meia-vida terminal ( $t_{1/2}$ ) é, portanto, uma medida da absorção e não da eliminação propriamente dita da insulina do plasma (a insulina na corrente sanguínea tem uma  $t_{1/2}$  de alguns minutos). Estudos indicam uma  $t_{1/2}$  de cerca de 5 - 10 horas.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”).

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de viajar para regiões com diferentes fusos horários, o paciente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que isso pode significar que ele terá que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes.

Suspensões de insulina não devem ser usadas em bombas de infusão de insulina.

### Hiperglicemia

Uma dose inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar a hiperglicemia. Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia começam de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes sintomas incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com rubor, boca seca, perda de apetite, bem como hálito com odor de acetona. No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados eventualmente levam a cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

### Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina do paciente (vide itens “9. Reações Adversas” e “10. Superdose”).

A omissão planejada ou não de uma refeição ou o exercício físico extenuante pode levar a hipoglicemia.

Os pacientes cujo controle glicêmico é consideravelmente otimizado, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser aconselhados adequadamente.

Os sintomas habituais de aviso poderão desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

### Transferência para outras insulinas

A transferência de um paciente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana ou insulinas análogas) e / ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos de um outro tipo de insulina para Novolin® N FlexPen® podem requerer um número maior de aplicações diárias ou uma mudança da dosagem utilizada em relação às suas insulinas habituais.

Se for necessário um ajuste quando os pacientes mudam para Novolin® N FlexPen®, este pode ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Alguns pacientes que apresentaram reações de hipoglicemia após a transferência de insulinas de origem animal, reportaram que os sintomas de aviso de hipoglicemia foram menos intensos ou diferentes daqueles percebidos com o uso da insulina anterior.

### Reações no local da injeção

Assim como para qualquer terapêutica insulínica, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de Novolin® N FlexPen®.

### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

### Combinação de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento combinado de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. As tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

### Evitar misturas acidentais e erros de medicação

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada aplicação, para evitar misturas acidentais entre Novolin® N FlexPen® e outras insulinas.

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

## **Gravidez**

### **Categoria de risco na gravidez: B.**

Não existem restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, já que a insulina não atravessa a barreira placentária.

Tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia, que podem ocorrer com o diabetes mal controlado, aumentam o risco de malformações e óbito intra-uterino. Controle e monitoramento intensificados da glicemia de mulheres grávidas com diabetes são recomendados durante toda a gravidez e quando se deseja engravidar.

As necessidades de insulina geralmente diminuem no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres.

Após o parto, as necessidades de insulina normalmente voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

**Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

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

## **Lactação**

**Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano: O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.**

Não há restrição ao tratamento com Novolin® N FlexPen® durante a amamentação.

O tratamento com insulina na mãe lactante não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de Novolin® N FlexPen®, a dieta ou ambas podem precisar de ajustes.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), agentes betabloqueadores não seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a sua recuperação.

A octreotida e a lanreotida podem tanto reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicemiante da insulina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Este medicamento tem validade de 30 meses.

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter longe do compartimento do congelador. Não congelar.

**Após aberto ou quando carregado como reserva, válido por 6 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) ou em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar.**

**Manter Novolin® N FlexPen® tampado para protegê-lo da luz. Novolin® N FlexPen® deve ser protegido do calor excessivo e da luz.**

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

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

Novolin® N FlexPen® é uma suspensão aquosa branca e leitosa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Novolin® N FlexPen® é uma insulina de ação prolongada.

### **Posologia**

A dose é individual e é determinada de acordo com as necessidades do paciente. A dose total diária média de insulina necessária para manutenção da terapia do paciente com diabetes tipo 1, varia entre 0,5 e 1,0 UI/kg, dependendo do paciente. Entretanto, em pré-adolescentes, a média diária de insulina necessária geralmente varia entre 0,7 a 1,0 UI/kg. A dose inicial para pacientes com diabetes do tipo 2 é frequentemente mais baixa, por

exemplo, 0,3 a 0,6 UI/kg/dia.

Nos pacientes com diabetes *mellitus*, o controle glicêmico otimizado posterga o início de complicações diabéticas tardias. A monitorização da glicose no sangue é, portanto, recomendada.

A exigência diária de insulina pode ser maior em pacientes com resistência à insulina (por exemplo, durante a puberdade ou devido à obesidade) e menor nos pacientes com produção endógena residual de insulina.

O médico determina se uma ou várias injeções diárias são necessárias. Novolin® N FlexPen® pode ser usado isoladamente ou misturado com uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida. Na insulinoterapia intensiva a suspensão pode ser utilizada como insulina basal (injeção à noite e/ou pela manhã) com uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida administrada às refeições.

#### Ajuste de dose

Doenças concomitantes, especialmente infecções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

Doenças concomitantes nos rins, fígado, ou que afetem as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem necessitar de ajuste de dose.

O ajuste da dose também pode ser necessário se os pacientes alterarem sua atividade física ou dieta habitual.

Pode ser necessário o ajuste da dose quando se transferem pacientes de uma preparação de insulina para outra (vide item “5. Advertências e Precauções”).

#### Administração

Novolin® N FlexPen® é para uso subcutâneo. Suspensões de insulina nunca devem ser administradas intravenosamente.

Novolin® N FlexPen® é administrado através de injeção subcutânea na coxa. Se conveniente, a parede abdominal, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas. Os locais de aplicação deverão ser sempre alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

A injeção subcutânea na coxa resulta em uma absorção mais lenta e menos variável em comparação com os outros locais de injeção.

A injeção numa prega da pele minimiza o risco de injeção intramuscular não intencional. A agulha deve permanecer sob a pele por, pelo menos, 6 segundos para garantir a aplicação completa da dose.

Novolin® N FlexPen® permite que doses de 1 a 60 unidades, em incrementos de 1 unidade, sejam selecionadas.

Novolin® FlexPen® é acompanhado por uma bula contendo instruções de uso detalhadas que devem ser seguidas. As instruções de uso estão descritas no final desta bula.

#### Incompatibilidades

Suspensões de insulina não devem ser adicionadas aos fluidos de infusão.

#### Precauções especiais para manuseio e descarte

Os sistemas de aplicação somente devem ser usados em combinação com produtos que são compatíveis com eles e que permitam seu funcionamento seguro e eficaz.

Preparações de insulina que foram congeladas não devem ser utilizadas.

Novolin® N FlexPen® não deve ser compartilhado.

O recipiente não deve ser enchido novamente.

Após retirar Novolin® N FlexPen® do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina de acordo com as instruções para a primeira utilização.

As suspensões de insulina não devem ser utilizadas se não apresentarem um aspecto uniformemente branco e leitoso após a ressuspensão.

O paciente deve ser orientado a descartar a agulha após cada injeção.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas nesta seção são esperadas para este medicamento.

### a. Resumo do Perfil de Segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. Em estudos clínicos e durante o uso comercial, a frequência de hipoglicemia varia de acordo com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico, (vide seção c).

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local de aplicação (dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. A melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora intensa e repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto a melhora do controle glicêmico a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

### b. Lista de Reações Adversas

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com a frequência e sistemas do organismo do MedDRA. As categorias de frequências são definidas de acordo com a convenção: “muito comum” ( $\geq 1/10$ ), “comum” ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), “incomum” ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), “rara” ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), “muito rara” ( $< 1/10.000$ ) e não conhecida (não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune	Incomum: urticária, erupções cutâneas.
	Muito rara: reações anafiláticas*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	Muito rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Distúrbios da visão	Muito rara: distúrbios de refração
	Incomum: retinopatia diabética
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum: lipodistrofia*
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Incomum: reações no local de aplicação
	Incomum: edema

\* vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”.

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de



Órgãos MedDRA.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido - Amiloidose cutânea*
---	------------------------------------

\*vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”

#### c. Descrição das principais reações adversas:

- Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo erupção cutânea generalizada, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação, redução na pressão e desmaio/inconsciência) é muito rara, mas pode ser potencialmente fatal.

- Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem repentinamente. Eles podem incluir suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitações.

- Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local de aplicação e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de administração dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide item “5. Advertências e Precauções”).

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

#### 10. SUPERDOSE

Não é possível determinar uma superdose específica para insulina. Entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o paciente com diabetes carregue sempre consigo produtos contendo açúcar.
  - Episódios de hipoglicemia grave, no qual o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), administrado por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada via intravenosa se o paciente não responder à injeção de glucagon dentro de 10 a 15 minutos.
- Uma vez recuperada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos para prevenir a reincidência.

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

#### DIZERES LEGAIS

**Registro:** 1.1766.0004

**Produzido por:**

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Montes Claros/MG

**Registrado por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.  
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Indústria Brasileira

**SAC: 0800 0144488**

#### USO SOB PRESCRIÇÃO

#### VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/05/2024.**



*Novolin® e FlexPen® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca..*

© 2024



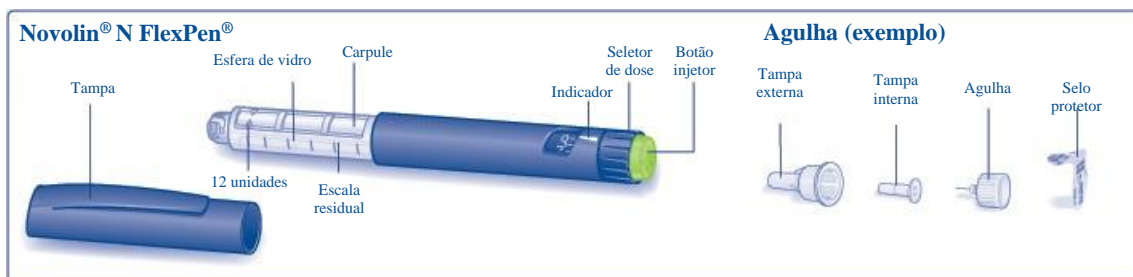
## Instruções de como usar Novolin® N FlexPen®

**Leia cuidadosamente as instruções a seguir antes de utilizar Novolin® N FlexPen®.** Se você não seguir as instruções cuidadosamente, você pode administrar pouca ou muita insulina, o que pode levar a uma quantidade muito elevada ou muito baixa de açúcar no sangue.

Novolin® N FlexPen® é um sistema de aplicação de insulina preenchido que permite ajuste de dose. Doses de 1 a 60 unidades, em incrementos de 1 unidade, podem ser selecionadas.

Novolin® N FlexPen® pode ser administrado com agulhas descartáveis de até 8 mm de comprimento. **AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLuíDAS.**

Como medida de prevenção, sempre carregue um sistema de aplicação de insulina reserva no caso de perder ou danificar seu Novolin® N FlexPen®.



### Cuidados com a caneta

Novolin® N FlexPen® deve ser manuseado com cuidado. Se cair, for danificado ou quebrar, há risco de vazamento de insulina. Isto pode causar dose imprecisa o que pode levar a uma quantidade muito elevada ou muito baixa de açúcar no sangue.

A parte externa de Novolin® N FlexPen® pode ser limpa com um algodão umedecido com álcool. Não o deixe de molho, nem lave ou lubrifique, pois isto poderá danificar a caneta.

Não preencha seu Novolin® N FlexPen® novamente.

### Preparando seu Novolin® N FlexPen®

#### A

**Verifique o rótulo para ter certeza de que seu Novolin® N FlexPen® contém o tipo correto de insulina.** Isto é especialmente importante no caso de você utilizar mais de um tipo de insulina. Caso você utilize o tipo incorreto de insulina isto pode levar a uma quantidade muito elevada ou muito baixa de açúcar no sangue.



#### Toda vez que você for utilizar uma nova caneta

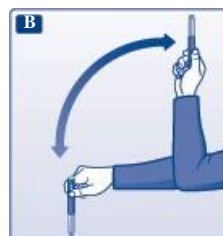
Deixe a insulina atingir a temperatura ambiente antes de utilizá-la. Isto facilita a ressuspensão.

Retire a tampa da caneta (vide figura A).

## B

**Antes da sua primeira injeção com uma nova caneta, você deve ressuspender a insulina.**

Mova o sistema de aplicação de insulina para cima e para baixo entre as posições mostradas na figura, de modo que a esfera de vidro se desloque de uma extremidade do carpule para a outra, pelo menos 20 vezes. O movimento deve ser repetido até que o líquido fique com um aspecto uniformemente branco e leitoso.



**Para cada próxima injeção**, repita este movimento pelo menos 10 vezes até que o líquido fique com um aspecto uniformemente branco e leitoso.

Sempre verifique se você ressuspendeu a insulina antes da injeção. Isto reduz o risco de obter uma quantidade muito elevada ou muito baixa de açúcar no sangue. Após a ressuspensão da insulina, complete as outras etapas de injeção, sem demora.

- ▲ Sempre verifique se existem no mínimo 12 unidades de insulina no carpule para permitir a ressuspensão. Se houver menos de 12 unidades, utilize um novo Novolin® N FlexPen®.

## Conexão da agulha

### C

Remova o selo protetor de uma agulha descartável nova. Rosqueie a agulha direto e firmemente em Novolin® N FlexPen®.



### D

Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para ser utilizada depois.



### E

Retire a tampa interna da agulha e descarte-a. Nunca recoloque a tampa interna da agulha. Você pode se ferir com a agulha.



- ▲ Use sempre uma agulha nova para cada aplicação para prevenir contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulha entupida e dose imprecisa.
- ▲ Cuidado para não entortar ou danificar a agulha antes do uso.

### Checando o fluxo de insulina

#### F

**Antes de cada injeção, pequenas quantidades de ar podem ser acumuladas no carpule durante o uso normal.**

**Para evitar a injeção de ar e ter certeza da dosagem adequada:**

Gire o seletor de dose para 2 unidades



#### G

Segure Novolin N® FlexPen® com a agulha apontada para cima e bata levemente com o dedo no carpule algumas vezes para fazer com que qualquer bolha de ar vá para o topo do carpule.



#### H

Mantendo a agulha para cima, pressione o botão injetor completamente. O seletor de dose retorna a “0” (zero). Uma gota de insulina deve aparecer na ponta da agulha. Se não, troque a agulha e repita o procedimento não mais do que 6 vezes.

Se uma gota de insulina ainda não aparecer, o sistema de aplicação está com defeito, e você deve utilizar um novo.



- ▲ Certifique-se sempre de que a gota apareça na ponta da agulha antes de injetar. Isso garante o fluxo de insulina. Se nenhuma gota aparecer, a insulina não será aplicada, mesmo que o seletor de dose possa mover-se. Isso pode indicar agulha entupida ou danificada.
- ▲ Verifique sempre o fluxo de insulina antes de injetar. Se o fluxo não for verificado, uma dose muito baixa ou nenhuma dose de insulina pode ser injetada. Isso pode levar ao aumento do nível de açúcar no sangue.

### Selecionando a dose

**I****Verifique se o seletor de dose está zerado.**

Gire o seletor de dose para selecionar o número de unidades que você necessita injetar.

A dose pode ser corrigida para mais ou para menos, girando o seletor de dose em qualquer direção até que a dose correta fique alinhada com o indicador. Ao girar o seletor, cuidado para não pressionar o botão injetor, pois a insulina poderá sair. Uma dose maior do que o número de unidades disponíveis no carpule não pode ser selecionada.



⚠ Use sempre o seletor de dose e o indicador de dose para ver quantas unidades você selecionou antes de injetar a insulina.

⚠ Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e injetar a dose errada, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito. Não use a escala residual, ela apenas mostra de forma aproximada a quantidade de insulina que ainda resta na caneta.

**Fazendo a aplicação****J****Insira a agulha na pele. Utilize a técnica de injeção indicada pelo seu médico ou enfermeiro.**

Injete a dose pressionando o botão injetor completamente até que o 0 se alinhe ao indicador.

Certifique-se de apertar o botão injetor somente quando estiver efetuando a injeção.

Girar o seletor de dose não injetará insulina.

**K**

Mantenha o botão injetor totalmente pressionado e permita que a agulha permaneça sob a pele por pelo menos 6 segundos.

Isto garantirá a aplicação total da dose.

Retire a agulha da pele e em seguida, solte o botão injetor.



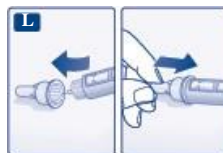
Certifique-se de que o seletor de dose retornou a “0” (zero) após a injeção. Se o seletor de dose parar antes de retornar a “0” (zero), a dose não terá sido aplicada por inteiro, o que pode resultar no aumento de açúcar no sangue.

**L**

Leve a agulha para dentro da tampa externa sem tocar na tampa.

Quando a agulha estiver tampada, cuidadosamente pressione a tampa externa completamente e desenrosque a agulha.

Descarte-a cuidadosamente e coloque a tampa no sistema de aplicação.



- ⚠ Sempre remova a agulha após cada injeção e guarde seu Novolin® N FlexPen® sem a agulha rosqueada. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulha entupida e dose imprecisa.

**Informações adicionais importantes**

- ⚠ Cuidadores devem ser cautelosos para manusear agulhas usadas para reduzir o risco de perfurações e infecção cruzada.
- ⚠ Descarte Novolin® N FlexPen® usado cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- ⚠ Nunca compartilhe as agulhas e seu Novolin® N FlexPen® com nenhuma outra pessoa. Isso pode levar à infecção cruzada.
- ⚠ Nunca compartilhe seu Novolin® N FlexPen® com outras pessoas. Sua medicação pode ser prejudicial à saúde de outras pessoas.
- ⚠ Mantenha sempre sua caneta e agulhas fora do alcance de outras pessoas, especialmente crianças.

ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

**Novolin® N (insulina humana 100 UI/mL)**

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0284623/13-3	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
28/11/2018	1131078/18-2	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	28/11/2018	1131078/18-2	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	28/11/2018	Dizeres legais (Fabricado por)	VP/VPS	frasco-ampola com 10 mL
							N/A	N/A	carpules, com 3 mL cada, para encaixe em um sistema de aplicação de insulina
11/12/2018	1167762/18-7	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/12/2018	1167762/18-7	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/12/2018	N/A	N/A	frasco-ampola com 10 mL
							Dizeres legais (Fabricado por)	VP/VPS	carpules, com 3 mL cada, para encaixe em um sistema de aplicação de insulina
25/02/2019	0177888/19-9	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/02/2019	0177888/19-9	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/02/2019	N/A	N/A	frasco-ampola com 10 mL
							N/A	N/A	carpules, com 3 mL cada, para encaixe em um sistema de aplicação de insulina
							Inclusão de texto de bula	VP/VPS	1 ou 5 sistemas de aplicação preenchidos Novolin N®



									FlexPen®, cada um com 3 mL de suspensão
10/04/2019	0324882/19-8	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/04/2019	0324882/19-8	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/04/2019	VPS: ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR VP: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	frasco-ampola com 10 mL
							VPS; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR VP: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	carpules, com 3 mL cada, para encaixe em um sistema de aplicação de insulina
							VPS: ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR VP: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	1 ou 5 sistemas de aplicação preenchidos Novolin N® FlexPen®, cada um com 3 mL de suspensão
08/05/2019	0411967/19-3	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/05/2019	0411967/19-3	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/05/2019	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO” e “QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR	VP	frasco-ampola com 10 mL
							PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO” e “QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR	VP	carpules, com 3 mL cada, para encaixe em um sistema de aplicação de insulina

							VP: PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO” e “QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR INSTRUÇÃO DE USO VPS: INSTRUÇÃO DE USO	VP/VPS	1 ou 5 sistemas de aplicação preenchidos Novolin N® FlexPen®, cada um com 3 mL de suspensão
02/07/2020	2123739/20-5	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/07/2020	2123739/20-5	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/07/2020	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS Instruções de uso  4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS Instruções de uso	VP/VPS	Frasco-ampola 10 mL Carpules 3 mL (Penfill®) Sistemas de aplicação preenchidos 3 mL (FlexPen®)
23/10/2020	3689092/20-8	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	23/10/2020	3689092/20-8	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	23/10/2020	Instruções de uso	VP/VPS	1 ou 5 sistemas de aplicação preenchidos Novolin N® FlexPen®, cada um com 3 mL de suspensão
09/04/2021	1364120/21-4	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/04/2021	1364120/21-4	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frasco-ampola 10 mL Carpules 3 mL (Penfill®) Sistemas de aplicação preenchidos 3 mL (FlexPen®)

15/12/2021	7176514/21-6	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/12/2021	7176514/21-6	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/12/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Frasco-ampola 10 mL Carpules 3 mL (Penfill®) Sistemas de aplicação preenchidos 3 mL (FlexPen®)
10/05/2024	-	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/05/2024	-	Notificação alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/05/2024	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Instruções de uso DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Sistemas de aplicação preenchidos 3 mL (FlexPen®)
							5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 10. Superdose Instruções de uso DIZERES LEGAIS		Frasco-ampola 10 mL Carpules 3 mL (Penfill®)
							4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? DIZERES LEGAIS		
							5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do		

							Medicamento 8. Posologia e modo de usar 10. Superdose DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Anexo A**  
**Folha de rosto para a bula**

**NIQUITIN®**

**Mappel Industria de Embalagens S.A**

**Adesivo transdérmico**

**7 mg; 14 mg e 21 mg**



## APRESENTAÇÕES

Embalagens com 7 adesivos transdérmicos transparentes de nicotina (7mg, 14mg ou 21mg)

## USO TÓPICO - USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

NiQuitin® 21mg: Cada adesivo contém 114mg de nicotina, liberando 21mg em 24 horas.

NiQuitin® 14mg: Cada adesivo contém 78mg de nicotina, liberando 14mg em 24 horas.

NiQuitin® 7mg: Cada adesivo contém 36mg de nicotina, liberando 7mg em 24 horas.

Excipientes: copolímero de acetato de vinila e etileno (40% VA), pegoterato (filme)/ copolímero de acetato de vinila e etileno, polietileno (filme de alta densidade 30 mcm-HDPE), poli-isobutileno (adesivo laminado de poli-isobutileno -TOTAL) PIB, filme de poliéster silicônico, poli-isobutileno (15% Oppanol N100), poli-isobutileno (85% Oppanol B12 SFN), tinta branca.

### 1. INDICAÇÕES

NiQuitin® é indicado para auxiliar a cessação do tabagismo, como terapia de reposição de nicotina, no tratamento de indivíduos dependentes do tabaco, aliviando os sintomas de abstinência da nicotina, como o desejo intenso de fumar.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um programa de estudos clínicos estabeleceu claramente a eficácia dos adesivos transdérmicos de nicotina para auxiliar a cessação do tabagismo (Stead, 2008). Taxas de cessação do tabagismo com adesivos transdérmicos de nicotina são aproximadamente o dobro daquelas obtidas com placebo. Os adesivos transdérmicos de nicotina auxiliam na redução do desejo intenso de fumar e de outros sintomas de abstinência da nicotina.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A nicotina é um agonista dos receptores nicotínicos do sistema nervoso central (SNC) e periférico, tendo efeitos marcantes sobre o SNC e sistema cardiovascular. Os efeitos cardiovasculares incluem vasoconstricção periférica, taquicardia e aumento da pressão arterial. Quando a nicotina é consumida através de produtos derivados do tabaco, ela provoca dependência. A abstinência de nicotina leva ao desejo intenso de fumar e os sintomas como urgência em fumar, depressão, insônia, irritabilidade, frustração, raiva, ansiedade, dificuldade de concentração, agitação, aumento do apetite ou ganho de peso. Os adesivos de nicotina substituem uma parte da nicotina fornecida pelo tabaco e ajudam a reduzir a severidade dos sintomas de abstinência. Após a aplicação tópica do adesivo, a nicotina é rapidamente absorvida pela pele. Atinge o pico de concentração plasmática em 2-4 horas e mantém concentrações plasmáticas constantes durante 24 horas após aplicação. Cerca de 27% da quantidade total de nicotina de um adesivo é liberada em 24 horas. Aproximadamente 68% da nicotina liberada pelo adesivo entra na circulação sistêmica e os 32% restantes são volatilizados pelo adesivo. Como a ligação da nicotina à proteína plasmática é baixa, o volume de distribuição da nicotina é alto. A distribuição de nicotina é pH-dependente e as mais altas concentrações são observadas no cérebro, estômago, rim e fígado. A nicotina é metabolizada primordialmente no fígado, ocorrendo também nos pulmões e nos rins, e tem como principais metabólitos a cotinina e a trans-3'-hidroxicotinina. A meia-vida de eliminação da nicotina é de aproximadamente 2 horas. A nicotina e seus metabólitos são excretados na urina.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado em caso de hipersensibilidade à nicotina ou a qualquer outro componente do adesivo.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O paciente só deve usar este medicamento se quiser deixar de fumar. O paciente não deve fumar após iniciar o tratamento com NiQuitin®. Caso o paciente venha a fumar, poderá utilizar este medicamento no futuro, em uma nova tentativa de parar de fumar. O paciente não deve aplicar o adesivo sobre a pele vermelha, machucada ou irritada. Se a pele apresentar vermelhidão, inchaço ou coceira após aplicação do adesivo e estes sintomas não desaparecerem em até 4 dias, ou se uma reação generalizada ocorrer o uso deste medicamento deve ser suspenso e o médico deve ser consultado. Estes efeitos são mais prováveis em pacientes com histórico de dermatite. Menores de 12 anos não devem utilizar este medicamento. Fumantes com idade entre 12 e 17 anos não devem ultrapassar o período recomendado de tratamento (10 semanas) e devem consultar o médico. Se um tratamento mais longo for necessário, um médico deverá ser consultado. Pacientes diabéticos, ao pararem de fumar (com ou sem o uso do adesivo), podem apresentar variação no nível plasmático de glicose e devem manter este nível monitorado, enquanto estiverem usando este medicamento. Pacientes com insuficiência renal ou hepática devem consultar o médico antes de usar este medicamento. Mulheres que estão amamentando podem utilizar este medicamento. Mulheres grávidas devem tentar parar de fumar sem utilizar nenhum tratamento medicamentoso; caso não consigam, poderão utilizar este medicamento apenas sob orientação médica. Os pacientes internados devido a infarto do miocárdio, arritmia grave ou acidente vascular cerebral são considerados hemodinamicamente instáveis e devem ser encorajados a parar de fumar sem intervenções farmacológicas. Se isto não funcionar, NiQuitin® Adesivos pode ser considerado, mas como os dados sobre a segurança neste grupo de pacientes são limitados, o tratamento deve ser iniciado sempre sob supervisão médica. Quando o paciente receber alta do hospital, ele poderá usar o adesivo de nicotina normalmente. Se houver um aumento clinicamente significativo nos efeitos cardiovasculares ou outros efeitos atribuídos à nicotina, a dose deste medicamento deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido. Convulsões: os benefícios e os potenciais riscos devem ser avaliados com cautela antes do uso de nicotina em pacientes fazendo uso de anticonvulsivantes ou com histórico de epilepsia, já que casos de convulsão foram relatados associados ao uso da nicotina. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A terapia de reposição com nicotina pode exacerbar os sintomas em pessoas que sofrem de esofagite, faringite, gastrite, úlcera gástrica ou péptica. Se o paciente tiver úlceras gástricas ou duodenais ou inflamação no esôfago ou na garganta a terapia de reposição de nicotina pode piorar os sintomas.

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram estabelecidas interações clinicamente relevantes da terapia de reposição de nicotina com outras drogas. Entretanto, o profissional de saúde deve ter em mente que a própria cessação do tabagismo pode exigir ajuste de dose de algum medicamento.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O paciente deve conservar NiQuitin® em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

**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.**

NiQuitin® apresentado na forma de adesivos, possui uma face com a inscrição “NCQ7”, “NCQ14” e “NCQ21”, para as apresentações de 7mg, 14mg e 21mg respectivamente e outra face transparente.

**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 paciente deve aplicar o adesivo de NiQuitin® sobre a pele, que deve estar seca, limpa e sem pelos. O adesivo pode ser colado alternando os locais a cada aplicação diária e não repetindo aplicação diária e não repetindo o mesmo local de aplicação por, no mínimo, 7 dias. O paciente deve aplicar o adesivo diariamente, preferencialmente pela manhã e só deve remover NiQuitin® do envelope no momento em que for aplicar o adesivo. Ao fazer a aplicação, o adesivo de NiQuitin® deve ser pressionado firmemente na pele com a palma da mão por 10 segundos. Áreas onde há dobras ou rugas na pele e ao redor de articulações deverão ser evitadas.

O adesivo deve ser aplicado exclusivamente em áreas do corpo protegidas da exposição da luz.

- Para aplicar NiQuitin®, o paciente deve:
- Abrir o envelope, cortando na linha pontilhada.
  - Retirar cuidadosamente o adesivo do envelope.
  - O lado coberto pelo filme protetor é o que deverá ser colado ao corpo. Com este lado voltado para si mesmo, descolar uma metade do filme protetor, do meio para fora (Fig. 1), evitando tocar diretamente o lado que estava coberto pelo filme, após a remoção do mesmo.
  - Com o lado que estava com o filme voltado para o corpo, coloque o adesivo sobre a pele (Fig. 2) e remova a outra metade do filme protetor (Fig. 3).
  - Pressionar o adesivo firmemente com a palma da mão por 10 segundos.
  - Assegure-se de que o adesivo esteja bem aderido à pele.
  - Após colocar o adesivo, lavar as mãos somente com água (sem sabão ou sabonete) e evitar contato com os olhos e o nariz. É recomendado o uso de um adesivo de NiQuitin® a cada 24 horas. Caso o paciente tenha dificuldade de dormir com o adesivo, ele poderá ser removido antes de deitar (após um período de uso de, pelo menos, 16 horas). O paciente pode tomar banho ou nadar por períodos curtos enquanto estiver usando NiQuitin®. Um novo adesivo deve ser colocado a cada 24 horas de uso, aproximadamente no mesmo horário.



FIG. 1



FIG. 2



FIG.3

O seguinte esquema de tratamento deve ser seguido, conforme o hábito de fumar:

Se o paciente fuma mais de 10 cigarros por dia:

Dose	Duração
1ª Etapa NiQuitin® 21mg	6 semanas iniciais
2ª Etapa NiQuitin® 14mg	2 semanas seguintes
3ª Etapa NiQuitin® 7mg	2 semanas finais

Se o paciente fuma 10 ou menos de 10 cigarros por dia:

Dose	Duração
2ª Etapa NiQuitin® 14mg	6 semanas iniciais
3ª Etapa NiQuitin® 7mg	2 semanas finais

Para melhores resultados, os períodos de tratamento indicados devem ser cumpridos. Caso necessário, o paciente poderá utilizar NiQuitin por mais de 10 semanas. Caso utilize este medicamento por mais de 9 meses, o médico deverá ser consultado. Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião- dentista. Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos indesejáveis foram reportados em ensaios clínicos e/ou espontaneamente através de relatórios de pós comercialização. Este medicamento pode causar algumas reações indesejáveis, sendo as

reações no local de aplicação as mais frequentes. Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas, vômitos, dor de cabeça, tontura, reações no local de aplicação\*, distúrbios de sono incluindo sonhos incomuns e insônia. Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tremores, palpitações, falta de ar, faringite, tosse, nervosismo, desconforto digestivo, dor abdominal alta, diarreia, boca seca, prisão de ventre, aumento da transpiração, dores nas articulações e musculares, dor torácica\*, dor nos membros\*, astenia, fadiga. Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe, hipersensibilidade (alergia)\*. Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações anafiláticas, dermatite alérgica\*, dermatite de contato\*, fotossensibilidade. As reações marcadas com \* são geralmente resolvidas com a retirada do adesivo. Dor ou sensação de peso no membro ou na área em torno do qual o adesivo foi aplicado (por exemplo, no peito) pode ocorrer. Alguns efeitos adversos podem estar relacionados aos efeitos farmacológicos da nicotina ou à interrupção do tabagismo. Alguns sintomas, como depressão, irritabilidade, nervosismo, agitação, instabilidade de humor, ansiedade, sonolência, incapacidade de concentração, insônia, distúrbios do sono, podem estar associados à abstinência pela interrupção do tabagismo. Indivíduos que param de fumar por qualquer método podem apresentar dor de cabeça, tontura, tosse ou outros sintomas semelhantes aos da gripe. Caso o paciente apresente alguma reação indesejável, deve parar de usar o medicamento e consultar o médico. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas esperados para uma superdosagem deste medicamento, assim como de qualquer outro medicamento a base de nicotina, são os mesmos de uma intoxicação aguda com nicotina, incluindo palidez, suor frio, salivação, vômitos, dor abdominal, diarreia, dor de cabeça, tontura, distúrbios de audição e visão, tremores, confusão mental, fraqueza. Prostração, pressão baixa, insuficiência respiratória e convulsões podem ocorrer no caso de alta superdosagem. Em qualquer um dos casos, o adesivo deve ser retirado e o paciente deve procurar o médico imediatamente. O local de aplicação na pele pode ser lavado em água corrente e enxugado. Não usar sabão, pois isto pode aumentar a absorção da nicotina. A nicotina continuará na corrente sanguínea por algumas horas após a remoção do adesivo, por causa do depósito de nicotina na pele. Caso haja ingestão acidental do adesivo, o uso do medicamento deve ser interrompido e o médico deve ser consultado imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3480.0106  
Farm. Resp.: Ana Beatriz Sirotheau Barbosa  
CRF-SP Nº 85.280  
Registrado e importado por:  
Mappel Indústria de Embalagens S.A,  
Rua Líbero Badaró, 1.115 - Sala 02 - S. B. do Campo/SP  
CNPJ 01.233.103/0001-64  
Indústria Brasileira  
Produzido por: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG  
Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach. Alemanha.  
Comercializado por: Quifa Farmacêutica do Brasil Ltda. Rua Edgar Marchiori, nº 255, Vinhedo/ SP  
CNPJ 22.094.233/0002-14  
NiQuitin é marca registrada das empresas do Grupo Perrigo.

Nós valorizamos sua opinião!

SAC: 0800 006 5775  
sacbrasil@quifa.com.br

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de um profissional de saúde.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12 de agosto de 2024.

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
10/09/2024		10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2023	0459709/23-5	Alteração de Local de Fabricação do Medicamento	12/08/2024	COMPOSIÇÃO (VP E VPS); COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? (item 6 da VP) e POSOLOGIA E MODO DE USAR (Item 8 versão VPS); DIZERES LEGAIS (VP E VPS)	VP/VPS	Embalagens com 7 adesivos transdérmicos trans- parentes de liberação prolongada de nicotina (7mg, 14mg ou 21mg)
10/09/2024		10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2023	0474815/23-8	Alteração Maior de Excipiente	12/08/2024	COMPOSIÇÃO (VP E VPS) ;COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? (item 6 da VP) e POSOLOGIA E MODO DE USAR (Item 8 versão VPS); DIZERES LEGAIS (VP E VPS)	VP/VPS	Embalagens com 7 adesivos transdérmicos trans- parentes de liberação prolongada de nicotina (7mg, 14mg ou 21mg)



**LOKELMA<sup>®</sup>**  
**ciclossilicato de zircônio sódico hidratado**

**AstraZeneca do Brasil Ltda.**

**Sachês de pó para suspensão oral**

**5 g**

**LOKELMA<sup>®</sup>**  
**ciclossilicato de zircônio sódico hidratado**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**LOKELMA<sup>®</sup>**  
**ciclossilicato de zircônio sódico hidratado**

**APRESENTAÇÕES**

Sachês com 5 g de pó para suspensão oral em embalagens contendo 30 ou 3 sachês.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

**LOKELMA<sup>®</sup> 5 g**

Cada sachê contém 5 g de ciclossilicato de zircônio sódico hidratado (contém aproximadamente 400 mg de sódio). Não há excipientes.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

LOKELMA<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da hipercalemia em pacientes adultos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Eficácia e segurança clínica**

Os efeitos redutores de potássio de LOKELMA<sup>®</sup> foram demonstrados em três ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em pacientes com hipercalemia. Os três estudos avaliaram o efeito inicial de LOKELMA<sup>®</sup> para corrigir a hipercalemia durante um período de 48 horas e dois dos estudos também avaliaram

a manutenção do efeito da normocalemia obtida. Os estudos de manutenção incluíram pacientes com doença renal crônica (58%), insuficiência cardíaca (10%), diabetes mellitus (62%) e em terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona - SRAA (68%). O total de 1760 pacientes receberam doses de LOKELMA®, sendo 507 pacientes expostos por pelo menos 360 dias. Além disso, a eficácia e segurança de LOKELMA® foi estudada em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 196 pacientes em hemodiálise crônica com hipercalemia, que receberam doses de LOKELMA® por 8 semanas. Nos estudos, LOKELMA® reduziu o potássio sérico e manteve a normocalemia independentemente da causa subjacente da hipercalemia, idade, sexo, raça, comorbidades ou utilização concomitante de inibidores do SRAA. Não foram impostas restrições na dieta; os pacientes foram instruídos a continuar a sua dieta normal sem quaisquer alterações específicas.

### **Um estudo com duas etapas randomizado, duplo-cego, controlado por placebo**

Neste estudo, 753 pacientes (idade média de 66 anos, intervalo de 22 a 93 anos) com hipercalemia ( $5,0 - \leq 6,5$  mmol/L, valor basal médio de potássio de 5,3 mmol/L) foram randomizados para receber LOKELMA® 1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g ou placebo três vezes ao dia nas 48 horas iniciais.

LOKELMA® mostrou reduções dose-dependentes nos níveis de potássio sérico nas concentrações de 2,5 g, 5 g e 10 g dentro de horas da administração da primeira dose (Tabela 1). Reduções estatisticamente significantes nos níveis de potássio foram observadas 1 hora após a primeira dose de 10 g de LOKELMA®. A redução média no potássio sérico foi de -0,7 mmol/L e 86% dos pacientes apresentaram valores de potássio normais dentro de 48 horas com uma dose de 10 g. Os pacientes com níveis basais de potássio mais elevados apresentaram uma maior resposta a LOKELMA®. Os pacientes com níveis de potássio pré-tratamento superiores a 5,5 mmol/L (média do valor basal de 5,8 mmol/L) obtiveram um decréscimo médio de 1,1 mmol/l em 48 horas, enquanto os pacientes com níveis de potássio basais inferiores ou iguais a 5,3 mmol/L obtiveram um decréscimo médio de 0,6 mmol/l com a dose mais elevada. A redução dos níveis de potássio foi semelhante entre os pacientes com doença renal crônica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e entre aqueles em terapia com inibidores do SRAA (bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas da aldosterona).

**Tabela 1** Alteração dos níveis de potássio na fase aguda a partir da avaliação basal em 48 horas

Alteração média no potássio sérico em mmol/L (Intervalos de confiança de 95%) Tamanho da amostra	Placebo	1,25g 3x/dia	2,5g 3x/dia	5g 3x/dia	10g 3x/dia
Todos os Pacientes	-0,2 (-0,3, -0,2) n=158	-0,3 (-0,4, -0,2) n=150	-0,5* (-0,5, -0,4) n=137	-0,5* (-0,6, -0,5) n=152	-0,7* (-0,8, -0,7) n=140
Potássio sérico basal <5,3 mmol/L	-0,2 (-0,2, -0,1) n=95	-0,2 (-0,3, -0,1) n=73	-0,4* (-0,5, -0,3) n=71	-0,4* (-0,5, -0,3) n=87	-0,6* (-0,7, -0,5) n=92
Potássio sérico basal 5,4-5,5 mmol/L	-0,4 (-0,5, -0,2) n=22	-0,4 (-0,5, -0,2) n=37	-0,5 (-0,6, -0,4) n=29	-0,7* (-0,8, -0,5) n=36	-1,0* (-1,1, -0,8) n=26
Potássio sérico basal >5,5 mmol/L	-0,4 (-0,6, -0,3) n=40	-0,3 (-0,5, -0,2) n=40	-0,6 (-0,7, -0,4) n=37	-0,9* (-1,0, -0,7) n=29	-1,1* (-1,3, -0,9) n=22

\*= valor-p <0,05

Os pacientes que atingiram a normocalemia (níveis de potássio entre 3,5 e 5,0 mmol/L) foram novamente randomizados para a mesma concentração da droga ativa ou para placebo administrados uma vez por dia durante 12 dias. Esta etapa do estudo atendeu aos desfechos de eficácia pré-definidos com as doses de 2,5 g, 5 g e 10 g comparado aos seus respectivos grupos de placebo. A eficácia foi consistente entre os subgrupos pré-especificados com insuficiência cardíaca, doença renal crônica e diabetes mellitus ou em pacientes sob terapia com inibidores do SRAA. Ao final do período de tratamento, quando LOKELMA® deixou de ser administrado, os níveis de potássio aumentaram para valores próximos aos basais.

#### Um estudo de manutenção com extensão, com múltiplas etapas, controlado com placebo

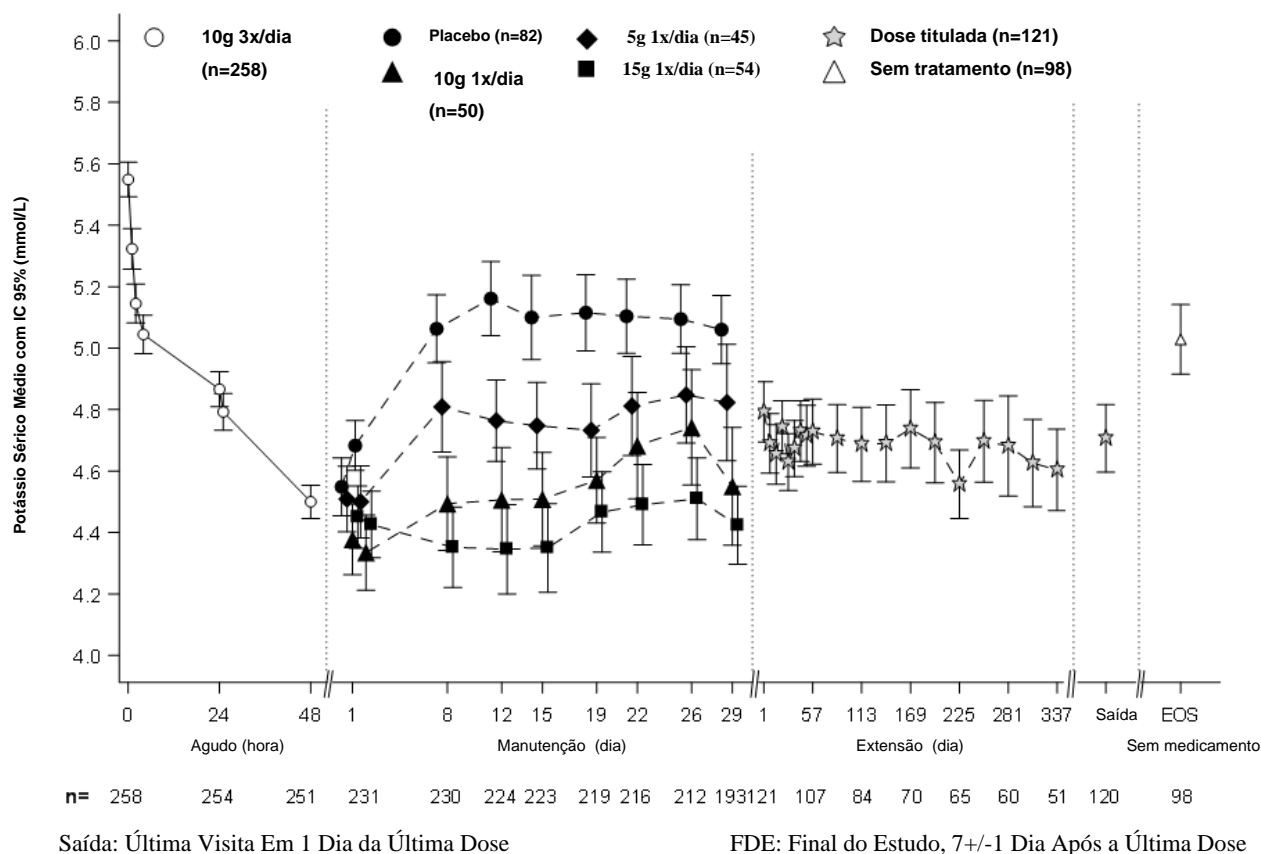
Na etapa de correção do estudo, 258 pacientes com hipercalemia (média do valor basal de 5,6; intervalo de 4,1-7,2 mmol/L) receberam 10 g de LOKELMA® administrado três vezes ao dia durante 48 horas. Foram observadas reduções no potássio 1 hora após a administração da primeira dose de 10 g de LOKELMA®. O tempo médio para atingir a normocalemia foi de 2,2 horas, com 84% dos pacientes atingindo a normocalemia dentro de 24 horas e 98% dentro de 48 horas. As respostas foram maiores em pacientes com hipercalemia mais grave; o potássio sérico

diminuiu 0,8, 1,2 e 1,5 mmol/L em pacientes com valores basais de potássio sérico  $< 5,5$ ,  $5,5-5,9$  e  $\geq 6,0$  mmol/L, respectivamente.

Os pacientes que atingiram a normocalemia (níveis de potássio entre 3,5 e 5,0 mmol/L) foram randomizados, de forma duplo-cega, para uma das três doses de LOKELMA® (5 g (n=45), 10 g (n=51) ou 15 g (n=56)) ou placebo (n=85) administrado uma vez ao dia durante 28 dias (etapa de descontinuação da randomização duplo-cega).

A proporção de indivíduos com média de potássio sérico  $< 5,1$  mmol/L do 8º ao 29º Dia do Estudo foi maior com doses de 5 g, 10 g e 15 g de LOKELMA® uma vez ao dia (80%, 90% e 94%, respectivamente), comparado com o placebo (46%). Houve uma redução média no potássio sérico de 0,77 mmol/L, 1,10 mmol/L, 1,19 mmol/L e 0,44 mmol/L nos grupos tratados com as doses de 5 g, 10 g, 15 g de LOKELMA® uma vez por dia e placebo, respectivamente. Resultados da etapa de manutenção estendida (aberta): 123 pacientes participaram da etapa aberta de 11 meses. Os níveis médios de potássio sérico foram de 4,66 mmol/L ao longo do período de extensão. O tratamento foi descontinuado no fim do estudo (Dia 365). A Figura 1 apresenta os níveis médios de potássio sérico durante as etapas de correção e manutenção do estudo.

**Figura 1: Etapas de correção e manutenção: Níveis médios de potássio sérico**



A população em “intenção de tratar” inclui indivíduos com pelo menos uma medida do potássio sérico (S-K) válida a partir do Dia 8.

### Um estudo de eficácia e segurança, em duas etapas, multicêntrico, aberto, com doses múltiplas

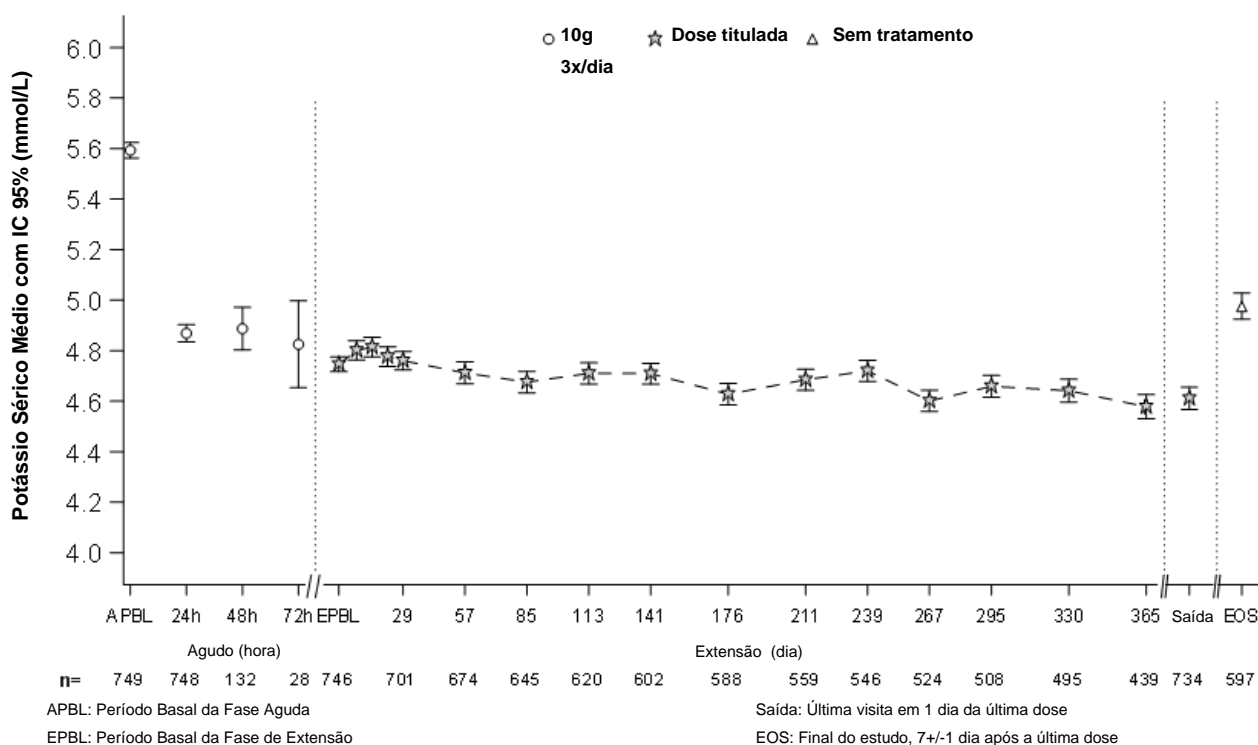
Os efeitos a longo prazo (até 12 meses) de LOKELMA® foram avaliados neste estudo em 751 indivíduos com hipercalemia (média basal de 5,59 mmol/L; intervalo de 4,3 - 7,6 mmol/L). As condições de comorbidade incluíram doença renal crônica (65%), diabetes mellitus (64%), insuficiência cardíaca (15%) e hipertensão (83%). O uso de diuréticos e inibidores do SRAA foi reportado por 51% e 70% dos indivíduos, respectivamente. Durante a etapa de correção, LOKELMA® foi administrado em uma dose de 10 g 3 vezes ao dia por um período de no mínimo 24 horas e até 72 horas. Os indivíduos que atingiram normocalemia (3,5-5,0 mmol/L, inclusive) dentro de 72 horas (n=746; 99%) foram incluídos na etapa de manutenção do estudo. Todos os indivíduos na etapa de manutenção receberam LOKELMA® em uma dose inicial diária de 5 g, que pode ser aumentada em

incrementos de 5 g ao dia (até o máximo de 15 g uma vez ao dia) ou diminuída (até o mínimo de 5 g em dias alternados) com base no regime de titulação.

A redução média do potássio sérico foi de 0,81 mmol/L, 1,02 mmol/L e 1,10 mmol/L em 24 (n=748), 48 (n=104) e 72 (n=28) horas, respectivamente. O total de 126 pacientes apresentavam níveis basais de potássio sérico  $\geq 6.0$  mmol/L (potássio basal médio de 6,28 mmol/L) e estes pacientes apresentaram uma redução média de 1.37 mmol/L ao final da etapa aguda.

A proporção de indivíduos com média de potássio sérico  $\leq 5,1$  mmol/L entre os dias 85-365 da etapa de manutenção foi de 88% (IC 95% 0,857, 0,908) e  $\leq 5,5$  mmol/L entre os dias 85-365 da etapa de manutenção foi de 99% (IC 95% 0,976, 0,995). A normocalemia foi mantida enquanto os pacientes permaneceram em tratamento com o medicamento e a média do potássio sérico aumentou após a descontinuação. Entre aqueles pacientes em terapia com inibidores do SRAA na avaliação basal, 89% não descontinuaram a terapia com inibidores do SRAA, 74% puderam manter a mesma dose durante a etapa de manutenção, e entre aqueles que não estavam em terapia com inibidores do SRAA na avaliação basal, 14% puderam iniciar esta terapia.

**Figura 2: Estudo Aberto de 12 Meses com Etapas de Correção e Manutenção - Média do Potássio Sérico**



A população em “intenção de tratar” inclui indivíduos com pelo menos uma medida do potássio sérico (S-K) válida a partir do Dia 8.

### **Um estudo em pacientes com doença renal crônica com hipercalemia**

Este estudo foi um estudo de escalonamento de dose, duplo-cego, controlado com placebo em 90 pacientes (60 pacientes com LOKELMA®; 30 controles) com Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe) entre 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e hipercalemia (valor basal de potássio sérico de 5,2 mmol/l, intervalo de 4,6-6,0 mmol/L). Os pacientes foram randomizados para receber doses crescentes de LOKELMA® (0,3 g, 3 g e 10 g) ou placebo, administrado três vezes ao dia com alimentos durante dois a quatro dias. O desfecho primário foi a taxa de alteração no potássio sérico a partir da avaliação basal até os 2 primeiros dias de tratamento. O estudo atingiu o desfecho primário de eficácia com as doses de 3 g e 10 g de LOKELMA® comparado com o placebo. LOKELMA® na dose de 10 g e na dose de 3 g resultou em reduções máximas médias de 0,92 mmol/l e 0,43 mmol/l, respectivamente. As coletas de urina de 24 horas mostraram que LOKELMA® diminuiu a excreção urinária de potássio a partir da avaliação basal em 15,8 mmol/24 h em comparação com o aumento do placebo de 8,9 mmol/24 horas ( $p < 0,001$ ). A excreção de sódio manteve-se inalterada relativamente ao placebo (10 g 3x/dia, aumento de 25,4 mmol/24 horas comparado com o placebo que aumentou em 36,9 mmol/24 horas (não significativo)).

### **Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes em hemodiálise crônica**

Neste estudo, 196 pacientes (idade média de 58 anos, faixa de 20 a 86 anos) com doença renal estágio terminal em diálise estável por pelo menos 3 meses e hipercalemia pré-diálise persistente foram randomizados para receber LOKELMA® 5 g ou placebo uma vez ao dia em dias em que não realizam diálise. Na randomização, os níveis séricos médios de potássio foram 5,8 mmol/L (variação de 4,2 - 7,3 mmol/L) no grupo de LOKELMA® e 5,9 mmol/L (variação de 4,2 - 7,3 mmol/L) no grupo do placebo. Para alcançar o nível sérico de potássio pré-diálise entre 4,0 - 5,0 mmol/L durante o período de ajuste da dose (4 semanas iniciais), a dose poderia ser ajustada semanalmente em incrementos de 5 g até 15 g uma vez ao dia com base na dosagem de potássio pré-diálise aferida após o longo intervalo interdialítico. A dose atingida ao final do período de ajuste de dose foi mantida ao longo do período de avaliação subsequente de 4 semanas. A proporção de respondedores, definidos como aqueles que mantiveram um potássio sérico pré-diálise entre 4,0 e 5,0 mmol/L em pelo menos 3 de 4 tratamentos de diálise após o longo intervalo interdialítico e que não receberam terapia de resgate durante o período de avaliação, foi de 41% no grupo de LOKELMA® e 1% no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ) (veja a Figura 3).

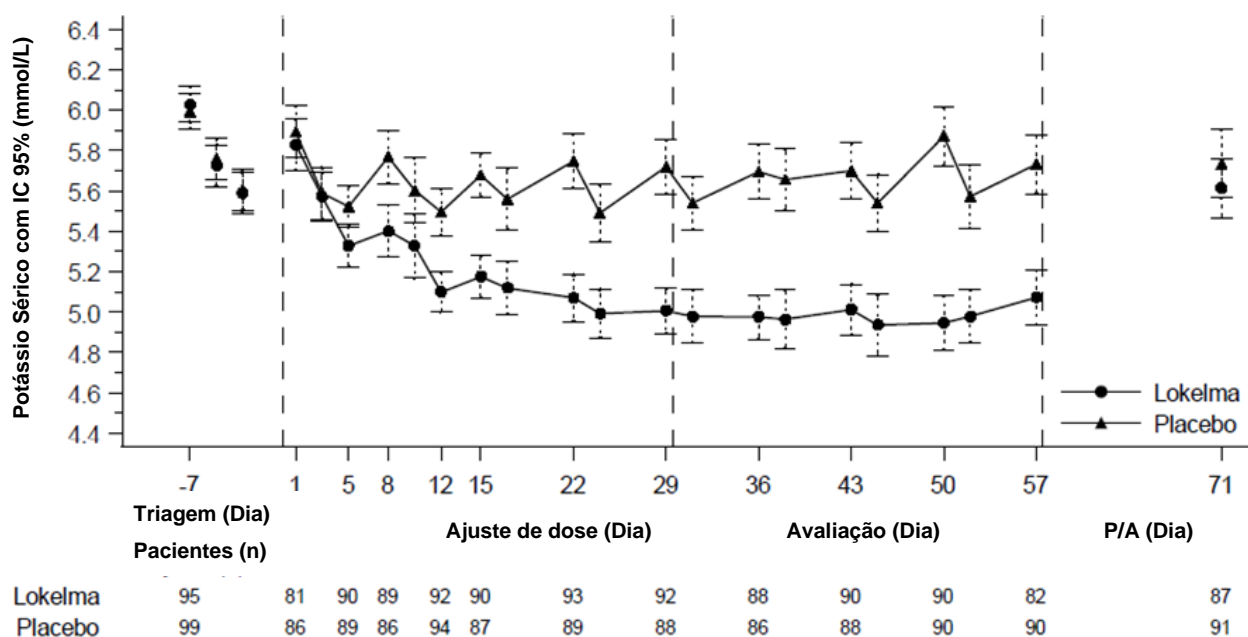
Em análises *post-hoc*, o número de vezes que os pacientes apresentaram potássio sérico entre 4,0 e 5,0 mmol/L após o longo intervalo interdialítico e durante o período de avaliação, foi maior no grupo de LOKELMA®. 24%



dos pacientes estavam dentro deste intervalo em todas as 4 visitas no grupo de LOKELMA® e nenhum no grupo do placebo. O número de pacientes que mantiveram o nível sérico de potássio entre 3,5 e 5,5 mmol/L após o longo intervalo interdialítico e durante o período de avaliação foi maior no grupo de LOKELMA®. Em todas as 4 visitas, o valor sérico de potássio estava dentro dessa faixa para 52% dos pacientes no grupo de LOKELMA® e para 5% dos pacientes no grupo do placebo, e por pelo menos 3 visitas o valor sérico de potássio estava dentro desse intervalo para 70% dos pacientes do grupo de LOKELMA® e 21% dos pacientes no grupo do placebo.

No final do tratamento, o nível sérico médio de potássio após a diálise foi de 3,6 mmol/L (intervalo 2,6 - 5,7 mmol/L) no grupo de LOKELMA® e de 3,9 mmol/L (intervalo 2,2 - 7,3 mmol/L) no grupo do placebo. Não houve diferença entre os grupos de LOKELMA® e de placebo no ganho de peso interdialítico, um marcador da retenção de sódio e líquido. O ganho de peso interdialítico foi definido como o peso pré-diálise menos o peso pós-diálise da sessão de diálise anterior e foi medido após o longo intervalo interdialítico.

**Figura 3: Média dos níveis séricos de potássio pré-diálise ao longo do tempo em pacientes em diálise crônica**



P/A - período de acompanhamento

As barras de erro exibidas correspondem a intervalos de confiança de 95%.

n = Número de pacientes com a medida do nível de potássio não ausentes em uma visita particular.

**Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos, multicêntrico, com duração de três meses para redução de potássio visando otimizar a terapia de inibição do SRAA na insuficiência cardíaca (PRIORITIZE HF)**

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com objetivo de avaliar se um regime de tratamento contendo LOKELMA® permitiria que terapias inibidoras do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) fossem tituladas para doses-alvo em 3 meses, em comparação com placebo, em pacientes com insuficiência cardíaca e hipercalemia ou em alto risco de desenvolvimento de hipercalemia. O desfecho primário do estudo foi a proporção de pacientes nas seguintes 4 categorias em 3 meses: Sem Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina (IECA)/Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA)/Inibidores da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA) ou com menos da dose-alvo e sem Antagonista do Receptor Mineralocorticoide (ARM); IECA/BRA/INRA na dose-alvo e sem MRA; MRA com menos da dose-alvo; MRA na dose-alvo.

Pacientes com insuficiência cardíaca na Classe II-IV da *New York Heart Association* (NYHA) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 40\%$ , TFGe de 20-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e potássio sérico de 4,0-5,5 mmol/L foram randomizados para receber LOKELMA® ou placebo (1:1) por 3 meses. A titulação ascendente do inibidor do SRAA para doses recomendadas pelas diretrizes foi incentivada, mas não obrigatória, e as titulações de dose do LOKELMA® ou placebo foram realizadas em paralelo para prevenir hipercalemia.

O estudo foi encerrado prematuramente durante a pandemia de Covid-19 devido a desafios de recrutamento e dificuldades para assegurar monitoramento adequado de segurança quando os pacientes não puderam comparecer às visitas de verificação do estudo e laboratório. Isso resultou em 182 pacientes randomizados, em oposição aos 280 planejados. O encerramento prematuro do estudo impede quaisquer conclusões firmes sobre o desfecho primário e outras medidas de eficácia.

Os dados de segurança deste estudo foram incluídos na análise agrupada de segurança (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

**Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos para o manejo da hipercalemia em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção reduzida, recebendo espironolactona (REALIZE-K)**

Este foi um estudo de Fase 4, prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com objetivo de determinar a eficácia e a segurança do LOKELMA® na otimização da terapia com antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. O desfecho primário foi a ocorrência de resposta ótima, definida como a combinação de potássio sérico na faixa normal (3,5-

5,0 mEq/L), com uma dose de espironolactona de  $\geq 25$  mg/dia, sem a necessidade de terapia de resgate para hipercalemia.

Este estudo recrutou adultos com diagnóstico estabelecido de insuficiência cardíaca ( $\geq 3$  meses de duração, fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 40\%$  com sintomas da Classe II-IV da *New York Heart Association* NYHA) que estavam recebendo tratamento com Inibidores de Enzima de Conversão de Angiotensina (iECA)/Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA)/Inibidores do Receptor de Angiotensina e Neprilisina (INRA) e um bloqueador beta-adrenérgico (a menos que contraindicado) em dose estável por 4 semanas ou mais. A participação foi permitida para aqueles não tratados com um Antagonista do Receptor Mineralocorticoide (ARM) e aqueles recebendo espironolactona ou eplerenona  $< 25$  mg uma vez ao dia.

Os pacientes foram selecionados e entraram em uma fase aberta com dois grupos coortes. O grupo Coorte 1 incluiu pacientes que apresentavam hipercalemia prevalente (definida como  $K^+$  sérico de 5,1-5,9 mEq/L) e TFG  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os pacientes neste coorte receberam LOKELMA<sup>®</sup> para corrigir os níveis de potássio para a faixa normal, após o qual a espironolactona foi iniciada ou titulada conforme o protocolo. O Coorte 2 incluiu pacientes que estavam em alto risco de hipercalemia (definido como histórico de potássio sérico  $> 5,0$  mEq/L nos últimos 36 meses e TFG  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> OU  $K^+$  de 4,5-5,0 mEq/L com TFG 30-60 mL/min/1,72 m<sup>2</sup> OU potássio sérico 4,5-5,0 mEq/L e idade  $> 75$  anos. Esses pacientes tiveram espironolactona iniciada ou titulada em direção à dose-alvo; aqueles que desenvolveram hipercalemia receberam LOKELMA para corrigir o potássio para a faixa normal, enquanto aqueles que não se tornaram hipercalêmicos dentro de 4 semanas foram descontinuados do estudo.

Neste ensaio, o uso de LOKELMA<sup>®</sup> levou a uma maior ocorrência de resposta ótima para o desfecho primário em comparação com o placebo (OR 4,45 [IC 95% 2,89-6,86],  $p < 0,001$ ; porcentagens estimadas 71% vs 36%). LOKELMA<sup>®</sup> também melhorou os desfechos secundários quando comparado ao placebo: a ocorrência de normocalemia na dose randomizada de espironolactona e sem terapia de resgate para hipercalemia (OR 4,58 [IC 95% 2,78-7,55],  $p < 0,001$ ; porcentagens estimadas 58% vs 23%); a ocorrência de dose diária de espironolactona  $\geq 25$  mg (OR 4,33 [IC 95% 2,50-7,52],  $p < 0,001$ ; porcentagens estimadas 81% vs 50%); tempo para o primeiro episódio de hipercalemia ( $K^+$  sérico  $> 5,0$  mEq/L) (HR 0,51 [IC 95% 0,37-0,71],  $p < 0,001$ ); e tempo para a primeira diminuição ou descontinuação da dose de espironolactona devido à hipercalemia (HR 0,37 [IC 95% 0,17-0,73],  $p = 0,006$ ).

Os dados de segurança deste estudo foram incluídos na análise agrupada de segurança (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS)

**Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar o efeito na progressão da doença renal crônica em participantes com DRC e hipercalemia ou em risco de hipercalemia (STABILIZE-CKD)**

Este foi um estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos, controlado por placebo, destinado a avaliar se o LOKELMA<sup>®</sup>, como adjuvante à terapia com Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina (IECA)/Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA), é superior ao placebo em retardar a progressão da doença renal crônica (DRC) ao longo do tempo em pacientes com hipercalemia ou em risco de hipercalemia. Os desfechos coprimários foram o declínio total da TFG<sub>e</sub> (da randomização até o final da fase de manutenção) e declínio crônico da TFG<sub>e</sub> (12 semanas após a randomização até o final da fase de manutenção).

O estudo recrutou pacientes com TFG<sub>e</sub> de 25-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, razão albumina-creatinina urinária (uACR) de 200-5000 mg/g e hipercalemia (potássio sérico [sK<sup>+</sup>] >5,0 a ≤6,5 mmol/L) em terapia adequada/limitada com IECA/BRA ou normocalemia em terapia limitada com IECA/BRA. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de Classe III a IV pela NYHA no momento da triagem ou histórico prévio de insuficiência cardíaca grave ou sintomática foram excluídos do estudo.

O estudo incluiu um período de triagem, uma fase de iniciação (com até 72 horas de LOKELMA<sup>®</sup> de fase aberta para que os participantes mantivessem ou alcançassem normocalemia), uma fase de execução de 3 meses (onde se esperava que lisinopril ou valsartana fossem titulados para doses máximas toleradas sob gestão de potássio com LOKELMA de fase aberta), uma fase de manutenção cega randomizada originalmente planejada de 24 meses (1:1 LOKELMA<sup>®</sup> cega ou placebo correspondente, e tanto lisinopril ou valsartana quanto LOKELMA<sup>®</sup>/placebo foram titulados e monitorados para avaliações de eficácia e segurança), e uma visita de acompanhamento.

O estudo foi encerrado antecipadamente devido a desafios de recrutamento, resultando em um tamanho amostral reduzido de 760 pacientes randomizados, em oposição aos 1360 planejados, e uma duração de acompanhamento pós-randomização encurtada (média de ~8 a 9 meses, em oposição aos 24 meses planejados). Isso impede quaisquer conclusões sobre o declínio da TFG<sub>e</sub> e resultados renais significativos.

Os dados de segurança deste estudo foram incluídos na análise agrupada de segurança (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

## Referências Bibliográficas

Ash SR, Singh B, Lavin PT, Strovos F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int.* 2015;88:404-411.

Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SA, Block G, Quinibi WY, Pergola P, Singh B. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-231.

Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin PT, Quinibi WY, Spinowitz B, Pakcham D, Roger S, yang A, Lerma E, Singh B. Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia The HARMONIZE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312:2223-2233.

Fishbane S, Pergola P, Packham DK, Roger S, Lerma EV, Butler J, Von Haehling S, Spinowitz BS, Block G, Adler SH, Singh B, Lavin P, McCullough P, Kosiborod M. Maintained efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: 12-month, open-label, phase 3 study. *J Amer Soc Nephrol* 2017 Oct;28(Supl):390. (Poster session)

Fishbane, Steven et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, p. ASN. 2019050450, 2019.

Monzo L, Musella F, Girerd N, Rossignol P. *Heart Fail Rev.* 2025 Jan 30. doi: 10.1007/s10741-025-10490-6. Online ahead of print. PMID: 39883259 Review.

Kosiborod MN, Cherney DZI, Desai AS, Testani JM, Verma S, Chinnakondepalli K, Dolling D, Patel S, Dahl M, Eudicone JM, Friberg L, Ouwens M, Antunes MO, Connelly KA, Madrini V Jr, Kuthi L, Lala A, Lorenzo M, Guimarães PO, Marcos MC, Merkely B, Nuñez J, Squire I, Václavík J, Wranicz J, Petrie MC. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Nov 18:S0735-1097(24)10430-5. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.014. Online ahead of print. PMID: 39566872 **Free article.**

Kosiborod MN, Cherney D, Connelly K, Desai AS, Guimarães PO, Kuthi L, Lala A, Madrini V Jr, Merkely B, Villota JN, Squire I, Testani JM, Václavík J, Verma S, Wranicz J, Dahl M, Eudicone JM, Friberg L, Petrie

MC.JACC Heart Fail. 2024 Oct;12(10):1707-1716. doi: 10.1016/j.jchf.2024.05.003. Epub 2024 May 13. PMID: 38878009 **Free article.** Clinical Trial.

Tardif JC, Rouleau J, Chertow GM, Al-Shurbaji A, Lisovskaja V, Gustavson S, Zhao Y, Bouabdallaoui N, Desai AS, Chernyavskiy A, Evsina M, Merkely B, McMurray JJV, Pfeffer MA. Potassium reduction with sodium zirconium cyclosilicate in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2023 Apr;10(2):1066-1076. doi: 10.1002/ehf2.14268. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36564955; PMCID: PMC10053160.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

LOKELMA® é um pó inorgânico não polimérico, não absorvido, com uma estrutura microporosa uniforme que captura preferencialmente o potássio em troca de cátions de hidrogênio e sódio. LOKELMA® é altamente seletivo para os íons de potássio, mesmo na presença de outros cátions, tais como cálcio e magnésio, *in vitro*. LOKELMA® captura o potássio ao longo de todo o trato gastrointestinal (GI) e reduz a concentração de potássio livre no lúmen GI, diminuindo, desta forma, os níveis de potássio sérico e aumentando a excreção fecal de potássio para resolver a hipercalemia.

##### Propriedades Farmacodinâmicas

LOKELMA® reduz as concentrações de potássio sérico em apenas 1 hora após ingestão e as concentrações de potássio sérico continuam diminuindo durante o período de tratamento de 48 horas. O ciclossilicato de zircônio sódico hidratado não afeta as concentrações séricas de cálcio, magnésio e sódio. Em pacientes que não continuam o tratamento, os níveis de potássio aumentam. Há uma forte correlação entre os níveis iniciais de potássio sérico e a dimensão do efeito de LOKELMA®; os pacientes com níveis iniciais mais elevados de potássio sérico têm maior redução do potássio sérico.

Em um estudo realizado em indivíduos saudáveis aos quais foi dado LOKELMA® 5 g ou 10 g, uma vez ao dia durante quatro dias, uma redução dose-dependente na concentração de potássio sérico e na excreção urinária de potássio total foi acompanhada por aumentos médios na excreção fecal de potássio. Não foram observadas alterações estatisticamente significantes na excreção urinária de sódio.

Foi também demonstrado que LOKELMA® se liga ao amônio, *in vitro* e *in vivo*, removendo, deste modo, o amônio e aumentando os níveis séricos de bicarbonato. Os pacientes tratados com LOKELMA® apresentaram um aumento de bicarbonato de 1,1 mmol/L com 5 g uma vez por dia, de 2,3 mmol/L com 10 g uma vez por dia e de 2,6 mmol/L com 15 g uma vez por dia em comparação com um aumento médio de 0,6 mmol/L no grupo tratado com placebo. LOKELMA® demonstrou uma alteração nos níveis médios de aldosterona sérica (variação: -30% a -31%) em comparação com o grupo tratado com placebo (+14%). Não foram observados efeitos sobre a pressão arterial sistólica e diastólica.

Além disso, foram observadas reduções médias do nitrogênio ureico sanguíneo (NUS) nos grupos de 5 g (-1,1 mg/dl) e de 10 g (-2,0 mg/dl) três vezes por dia, em comparação com pequenos aumentos médios nos grupos tratados com placebo (0,8 mg/dl) e com dose baixa de LOKELMA® (0,3 mg/dl).

### **Propriedades Farmacocinéticas**

LOKELMA® reduz as concentrações de potássio sérico em apenas 1 hora após ingestão e as concentrações de potássio sérico continuam diminuindo durante o período de tratamento de 48 horas.

### **Absorção**

LOKELMA® é um composto inorgânico, insolúvel, que não é sujeito a metabolismo enzimático. Além disso, estudos clínicos demonstraram que não é absorvido sistemicamente. Um estudo de balanço de massa *in vivo*, em ratos, mostrou que o ciclossilicato de zircônio sódico hidratado foi recuperado nas fezes sem evidência de absorção sistêmica. Devido a estes fatores e à sua insolubilidade, não foram realizados estudos *in vivo* ou *in vitro* para avaliar o seu efeito nas enzimas do citocromo P450 (CYP450) ou na atividade de transporte.

### **Eliminação**

LOKELMA® é eliminado pela via fecal.

### **Interações Medicamentosas**

Uma vez que LOKELMA® não é absorvido ou metabolizado pelo organismo, não são esperados efeitos de outros medicamentos sobre a ação farmacológica de LOKELMA® (vide item “Interações Medicamentosas”).

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

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a substância ativa.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Hipocalemia**

Pode ser observada hipocalemia. A titulação de dose, como descrito na posologia de manutenção, pode ser necessária nestes casos para prevenir hipocalemia moderada ou grave. Em pacientes com níveis de potássio sérico  $< 3,0$  mmol/L, LOKELMA® deve ser descontinuado e o paciente deve ser reavaliado. O potássio sérico deve ser monitorado quando for clinicamente indicado, por exemplo após alterações nos medicamentos que afetam a concentração de potássio sérico (como o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ou diuréticos), e a dose de LOKELMA® titulada, se necessário.

##### **Agravamento da insuficiência cardíaca preexistente**

Pacientes com insuficiência cardíaca preexistente, especialmente aqueles em que um aumento na ingestão de sódio pode levar a sobrecarga de fluidos e descompensação, devem ser monitorados para manifestações de agravamento da insuficiência cardíaca. Essas manifestações incluem aumento da dispneia, edema e ganho de peso rápido, e devem ser geridas de acordo com o tratamento clínico padrão.

##### **Interferência em imagem de Raio-X**

LOKELMA® pode ser opaco aos raios X e, portanto, pode afetar a interpretação dos resultados radiográficos.

##### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

##### **Uso durante a gravidez e lactação**

Não foram conduzidos estudos clínicos em mulheres grávidas ou lactantes.

Estudos de reprodução conduzidos em doses equivalentes à humana de 115 g/dia em coelhos e 58 g/dia em ratos (presumindo-se uma massa corporal de 60 kg) não indicaram efeitos nocivos diretos relacionados à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Uma vez que estudos de reprodução



animal nem sempre são preditivos de uma resposta humana, LOKELMA® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial para a mãe justificar quaisquer riscos para o feto.

Devido às suas propriedades físico-químicas, o ciclossilicato de zircônio sódico hidratado não é absorvido sistemicamente e não se espera a sua excreção no leite materno.

## **Categoria B**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações Medicamentosas**

Uma vez que LOKELMA® não é absorvido ou metabolizado pelo organismo, não são esperados efeitos de outros medicamentos sobre a ação farmacológica de LOKELMA®.

### **Efeito do LOKELMA® em outros medicamentos**

Uma vez que LOKELMA® não é absorvido ou metabolizado pelo organismo e não se liga significativamente a outros medicamentos, os efeitos sobre outros medicamentos são limitados.

LOKELMA® pode aumentar transitoriamente o pH gástrico através da absorção dos íons de hidrogênio, o que pode levar a alterações na solubilidade e na cinética de absorção de medicamentos administrados concomitantemente com biodisponibilidade dependente do pH. Portanto, LOKELMA® deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois de medicamentos orais com biodisponibilidade dependente do pH gástrico clinicamente significativa.

Exemplos de medicamentos que devem ser tomados 2 horas antes ou depois de LOKELMA® para evitar a interação medicamentosa do possível aumento do pH gástrico são listados abaixo:

<b>Classe Medicamentosa</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Antifúngicos azólicos</b>	Cetoconazol, Itraconazol, Posaconazol
<b>Medicamentos anti-HIV</b>	Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina
<b>Inibidores da tirosina quinase</b>	Erlotinibe, Dasatinibe, Nilotinibe

LOKELMA® pode ser administrado concomitantemente, sem espaçamento dos horários das doses, com medicamentos orais que não exibem biodisponibilidade dependente de pH.

Em um estudo clínico de interação medicamentosa conduzido em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de LOKELMA® com anlodipino, dabigatrana, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipizida, varfarina, losartana ou levotiroxina não resultou em interações medicamentosas clinicamente significativas. Não foram necessários ajustes de dose ou separação do tempo de administração para estes medicamentos.

Em um outro estudo clínico de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de LOKELMA® 15 g com tacrolimo 5 mg resultou em um decréscimo da AUC e  $C_{max}$  em 37% e 29%, respectivamente. Portanto, tacrolimo deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois de LOKELMA®. No mesmo estudo, a administração concomitante de LOKELMA® e ciclosporina não mostrou interação clinicamente significativa.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

LOKELMA® tem validade 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.**

**Após preparo, administrar imediatamente (vide item “Modo de usar”).**

### **Aspecto físico**

LOKELMA® pó para suspensão oral é apresentado da seguinte maneira: pó cristalino, insolúvel, de cor branca a cinza.

**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**

Os pacientes devem ser instruídos a esvaziar o conteúdo total do sachê, ou sachês, com base na dose prescrita, em um copo contendo aproximadamente 45 ml de água. Mexer bem e beber enquanto o pó ainda estiver suspenso, já que o produto não se dissolve. A suspensão é insípida e tem aspecto de um líquido turvo. Se o pó assentar, a água deve ser mexida novamente. Se necessário, o paciente pode enxaguar o copo com um pouco de água e beber até tomar todo o medicamento.

Deve-se assegurar que todo o produto seja ingerido.

LOKELMA® pode ser ingerido com ou sem alimentos.

### **Posologia**

#### **Fase de correção do tratamento de hipercalemia**

Em pacientes cujos níveis de potássio sérico são  $> 5,0$  (mmol/L), a dose inicial recomendada de LOKELMA® para atingir a normocalemia (níveis de potássio normais entre 3,5 e 5,0 mmol/L) é 10 g, administrada três vezes ao dia, sob a forma de suspensão oral em água. Em geral, a normocalemia é obtida dentro de 24 a 48 horas. Se o potássio sérico medido permanecer superior a 5,0 mmol/L ao final de 48 horas, um dia adicional (24 horas) de administração de 10 g três vezes por dia pode ser administrado, antes de iniciar a dose de manutenção. Se a normocalemia não for obtida ao final do dia 3, devem ser consideradas outras abordagens terapêuticas.

#### **Fase de manutenção do tratamento de hipercalemia**

Para o tratamento de manutenção contínuo, a dose mínima efetiva para prevenir a recorrência de hipercalemia deve ser estabelecida. Recomenda-se uma dose de 5 g uma vez ao dia, com possibilidade de titulação até 10 g uma vez por dia ou redução de até 5 g em dias alternados (dia sim/dia não), conforme necessário, para manter um nível de potássio normal. Não deve ser utilizado mais de 10 g por dia durante a terapia de manutenção.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados regularmente durante o tratamento. A frequência de monitoramento depende de uma variedade de fatores, incluindo outros medicamentos concomitantes, progressão da doença renal crônica e ingestão dietética de potássio.

**Esquecimento de dose**

Se um paciente esquecer uma dose, deve ser instruído a tomar a próxima dose no horário habitual.

**População especial****Pacientes com insuficiência renal**

Não são necessárias alterações nas doses normais para pacientes com insuficiência renal que não estejam em hemodiálise crônica.

Para pacientes em diálise, LOKELMA® deve ser administrado somente nos dias em que o paciente não for submetido à diálise. A dose inicial recomendada é de 5 g uma vez ao dia. Para estabelecer a normocalemia (4,0-5,0 mmol/L), a dose pode ser aumentada ou diminuída semanalmente com base no valor de potássio sérico pré-diálise após um longo intervalo interdialítico. A dose pode ser ajustada em intervalos de uma semana com incrementos de 5 a 15 g, uma vez ao dia, em dias em que o paciente não é submetido à diálise. Para manter a normocalemia, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (por exemplo, mensalmente).

**Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

**Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

**Pacientes pediátricos**

A eficácia e segurança de LOKELMA® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

**9. REAÇÕES ADVERSAS****Estudos clínicos**

A segurança de LOKELMA® foi avaliada em estudos clínicos para a redução de hipercalemia que envolveram mais de 1.500 pacientes.

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram eventos relacionados a edema, os quais foram reportados por 5,7% dos pacientes tratados com LOKELMA® (1,7%, 2,7%, 5,2% e 14,3% dos pacientes randomizados para placebo, LOKELMA® 5 g, 10 g ou 15 g uma vez ao dia por até um mês, respectivamente).

Cinquenta e três por cento destes pacientes foram tratados com a introdução de diuréticos ou com o ajuste da dose de um diurético; os outros não precisaram de tratamento.

Nos estudos clínicos, 4,1% dos pacientes tratados com LOKELMA® desenvolveram hipocalemia com um valor de potássio sérico inferior a 3,5 mmol/L, o que foi resolvido com ajuste de dose ou com a descontinuação de LOKELMA®.

Em uma análise agrupada de estudos clínicos controlados por placebo de LOKELMA® em pacientes não submetidos à diálise (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD), alguns pacientes com insuficiência cardíaca preexistente apresentaram agravamento da insuficiência cardíaca. Isso ocorreu com uma frequência de 13,6% (30/220) em pacientes usando LOKELMA® e 5,7% (12/209) em pacientes usando placebo durante o tratamento. A maioria dos casos foi resolvida com manejo clínico adequado sem a retirada do LOKELMA® (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

#### Lista tabulada de reações adversas

Reações adversas estão listadas de acordo com a Classificação de Órgãos e Sistemas da MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: Muito comum ( $\geq 1/10$ ); Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muito rara ( $< 1/10.000$ ); Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2** Lista de reações adversas em estudos clínicos

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito Comum	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipocalemia
Distúrbios gastrointestinais		Constipação <sup>a</sup>
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Eventos relacionados a edema <sup>b,c</sup>
Distúrbios cardíacos	Agravamento da insuficiência cardíaca preexistente	

<sup>a</sup> Em estudos clínicos realizados em países com a população predominantemente asiática, constipação foi observado uma frequência estimada de 8,9% em pacientes que receberam LOKELMA®, o que foi resolvido com o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento.

<sup>b</sup> Inclui Retenção de Líquidos, Edema Generalizado, Hipervolemia, Edema Localizado, Edema, Edema Periférico, Inchaço Periférico.

<sup>c</sup> Reações adversas apenas na fase de manutenção.

**Atenção:** este produto é um medicamento novo 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**

A superdose de LOKELMA® pode originar hipocalemia. O potássio sérico deve ser verificado e pode ser dado um suplemento de potássio, conforme necessário.

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

## **III) DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1618.0282

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: AndersonBrecon Inc. – Rockford – Estados Unidos da América

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Todas as marcas registradas nesta embalagem são de propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

LOK010

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/02/2025.**





## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/01/2024	0101785/24-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2020	0523674/18-2	11306 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	10/08/2020	Bula Inicial	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral  10g e 5 g
			26/01/2024	0101785/24-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2024	Apresentações  7. Cuidados de armazenamento do medicamento/ 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?  5. Advertências e precauções /4. O que devo	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral  5 g



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							saber antes de usar este medicamento?  8. Posologia e modo de usar/6. Como devo usar este medicamento?  6. Interações medicamentosas		
26/01/2024	0101840/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas  <b>VP</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral  5 g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 2.Resultados de Eficácia 5.Advertências e Precauções 9. Reações adversas  <b>VP</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral  5 g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							medicamento pode me causar?		

**Entresto<sup>®</sup>**  
**(sacubitril valsartana sódica hidratada)**

Novartis Biociências SA  
comprimidos revestidos

50 mg  
100 mg  
200 mg

**Bula Profissional**

**ENTRESTO®**

sacubitril valsartana sódica hidratada

**APRESENTAÇÕES**

Entresto® 50 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.

Entresto® 100 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos.

Entresto® 200 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Entresto® 50 mg contém 56,551 mg de sacubitril valsartana sódica hidratada (equivalente a 50 mg de ácido anidro livre).

Cada comprimido revestido de Entresto® 100 mg contém 113,103 mg de sacubitril valsartana sódica hidratada (equivalente a 100 mg de ácido anidro livre).

Cada comprimido revestido de Entresto® 200 mg contém 226,206 mg de sacubitril valsartana sódica hidratada (equivalente a 200 mg de ácido anidro livre).

Entresto® contém sacubitril valsartana sódica hidratada que é um complexo de sal das formas aniônicas de sacubitril e valsartana, cátions de sódio e moléculas de água na razão molar de 1:1:3:2:5, respectivamente. Após a administração oral, Entresto® se dissocia em sacubitril (que é metabolizado adicionalmente ao LBQ657 [sacubitrilato]) e valsartana.

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, crospovidona, estearato de magnésio, talco e dióxido de silício. Excipientes do revestimento: hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto (para 50 mg e 200 mg) e óxido de ferro amarelo (para 100 mg).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Entresto® é indicado para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica. Os benefícios são mais claramente evidentes em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo do normal.

O julgamento clínico deve ser usado para decidir quem tratar, uma vez que a FEVE é uma medida variável.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****PARADIGM-HF**

PARADIGM-HF foi um estudo multinacional, randomizado, duplo-cego, com 8.442 pacientes<sup>1</sup>. Comparando Entresto® com enalapril, ambos administrados a pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica, classe II – IV da NYHA e fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE]  $\leq 40\%$ , posteriormente alterada para  $\leq 35\%$ ), além de outra terapia para insuficiência cardíaca<sup>2</sup>. O desfecho primário foi o composto de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HF)<sup>3</sup>.

Antes da participação no estudo, os pacientes foram bem tratados com a terapia padrão, que incluiu inibidores no estudo, os pacientes foram bem tratados com a terapia padrão, que incluiu inibidores de ECA/BRAs ( $> 99\%$ ), betabloqueadores (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) e diuréticos (83%)<sup>4</sup>. A duração mediana do acompanhamento foi de 27 meses e os pacientes foram tratados por até 4,3 anos<sup>5</sup>.

Os pacientes precisavam descontinuar sua terapia atual com inibidor da ECA ou BRA e entrar em um período de introdução (run-in) simples-cego sequencial durante o qual receberam tratamento com enalapril 10 mg duas vezes ao dia, seguido pelo tratamento com Entresto® 100 mg duas vezes ao dia, aumentando para 200 mg duas vezes ao dia<sup>2</sup>. Os pacientes foram então randomizados para o período duplo-cego do estudo para receber Entresto® 200 mg ou enalapril 10 mg duas vezes ao dia [Entresto® (n=4.209); enalapril (n=4.233)]<sup>1</sup>.

A idade média da população estudada foi de 64 anos e 19% tinham 75 anos ou mais. Na randomização, 70% dos pacientes eram classe II e 25% eram Classe III/IV da NYHA<sup>6</sup>. A FEVE média foi de 29% e houve 963 (11,4%) pacientes com FEVE basal de  $> 35\%$  e  $\leq 40\%$ . No grupo Entresto®, 76% dos pacientes permaneceram na dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia no final do estudo (dose média diária de 375 mg). No grupo enalapril, 75% dos pacientes permaneceram na dose alvo de 10 mg duas vezes ao dia no final do estudo (dose média diária de 18,9 mg)<sup>7</sup>.

Entresto® demonstrou superioridade clinicamente relevante e estatisticamente significativa em relação ao enalapril, reduzindo o risco de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca em 20% (razão de risco (RR): 0,80, IC 95% [0,73; 0,87], p unicaudal = 0,0000002) versus enalapril<sup>8</sup>. Este efeito foi observado inicialmente e foi sustentado ao longo da duração do estudo<sup>9</sup>. A redução absoluta do risco foi de 4,69%<sup>10</sup>. Uma redução estatisticamente significativa para morte CV e primeira hospitalização HF foi observada (morte CV, RRR 20%, RR 0,80; IC 95% [0,71, 0,89], p unicaudal = 0,00004; e hospitalização por insuficiência cardíaca RRR 21%; RR 0,79; IC 95% [0,71, 0,89], p unicaudal = 0,00004)<sup>8</sup>; vide Tabela 1 e figura 1. Morte súbita foi responsável por 45% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 20% nos pacientes tratados com Entresto® em comparação com pacientes tratados com enalapril (RR 0,80, p = 0,0082)<sup>11</sup>. Falência cardíaca foi responsável por 26% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 21% nos pacientes tratados com Entresto® em comparação com pacientes tratados com enalapril (RR 0,79, p = 0,0338)<sup>12</sup>.

Esta redução de risco foi observada consistentemente entre subgrupos incluindo: idade, gênero, raça, geografia, classe NYHA, fração de ejeção, função renal, história de diabetes ou hipertensão, terapia anterior para insuficiência cardíaca e fibrilação atrial<sup>13</sup>.

Entresto® também reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas em 16% em comparação com enalapril (RRR 16%, RR 0,84; IC 95% [0,76 a 0,93], p unicaudal = 0,0005) (Tabela 1). A redução absoluta de risco foi de 2,84%<sup>14</sup>.

**Tabela 1 - Efeito do tratamento para o desfecho composto primário, seus componentes e mortalidade por todas as causas – PARADIGM-HF<sup>8</sup>**

	<b>Entresto® N = 4187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>enalapril N = 4212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Razão de Risco (IC 95%)</b>	<b>Redução de Risco Relativa</b>	<b>Valor p***</b>
Desfecho Composto Primário de Morte CV e Hospitalizações por Insuficiência Cardíaca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Componentes individuais do desfecho composto primário</b>					
Morte CV **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primeira Hospitalização por Insuficiência Cardíaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Desfecho secundário</b>					
Mortalidade por todas as causas 14	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

\* O desfecho primário foi definido como o período até o primeiro evento.

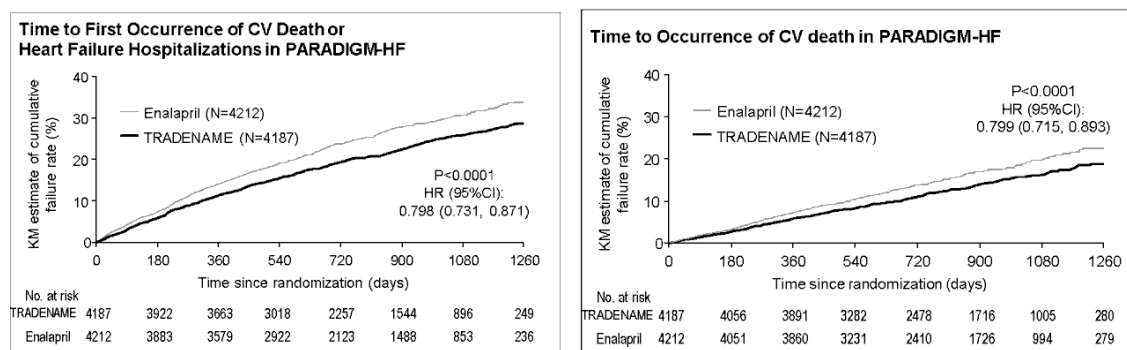
\*\* Morte CV inclui todos os pacientes que morreram até a data de corte independentemente de hospitalização anterior.

\*\*\* Valor p unicaudal.

<sup>#</sup> Conjunto completo de análise

O Kaplan-Meier apresentado na figura abaixo (esquerda) mostra o tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto primário de morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca. O efeito do tratamento com Entresto® foi evidente inicialmente e sustentado pela duração do estudo. A figura Kaplan-Meier apresentada abaixo (direita) mostra o tempo até o desfecho morte CV.

**Figura 1 - Curvas Kaplan-Meier para o desfecho composto primário e o componente morte CV – PARADIGM-HF**  
9, 15



Em geral, houve menos hospitalizações por todas as causas em pacientes tratados com Entresto® em comparação com enalapril, incluindo uma redução no risco relativo de 12% para a primeira hospitalização (RR 0,88 [IC 95%: 0,82, 0,94], P<0,001), e uma redução da taxa relativa de 16% para o número total de hospitalizações (RR 0,84 [IC 95%: 0,78, 0,91], P<0,001)<sup>16, 17</sup>.

Entresto® demonstrou uma pontuação de dados clínicos significativamente melhor para os domínios relacionados a sintomas de HF e limitações físicas avaliadas pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) [Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City], um questionário autoadministrado<sup>18</sup>. Mais pacientes melhoraram a classe funcional do NYHA do baseline até o Mês 8 com Entresto® (16%) em comparação com enalapril (14%) e menos pacientes apresentaram piora na classe funcional do NYHA (10% vs 13%, respectivamente)<sup>19</sup>.

## PARAGON-HF

PARAGON-HF, foi um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego comparando Entresto® e valsartana em 4.796 pacientes adultos com insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção preservada (fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 45\%$ ) e doença cardíaca estrutural [aumento do átrio esquerdo ou hipertrofia ventricular esquerda (HVE)]. Pacientes com pressão arterial sistólica <110 mmHg e pacientes com qualquer FEVE ecocardiográfica anterior <40% na triagem foram excluídos.

O objetivo primário do PARAGON-HF foi o desfecho composto de hospitalizações totais (primeira e recorrentes) por insuficiência cardíaca (IC) e morte cardiovascular (CV).

Após descontinuar o tratamento com iECA ou BRA, os pacientes entraram em períodos sequenciais de *run-in* abertos durante os quais receberam valsartana 80 mg duas vezes ao dia, seguidos de Entresto® 100 mg duas vezes ao dia. Os pacientes em baixas doses anteriores de um iECA ou BRA começaram o período de *run-in* recebendo valsartana 40 mg duas vezes ao dia por 1-2 semanas. Os pacientes que completaram com êxito os períodos de *run-in* sequenciais foram randomizados para receber Entresto® 200 mg (N = 2.419) duas vezes ao dia ou valsartana 160 mg (N = 2.403) duas vezes ao dia. A duração média do acompanhamento foi de 35 meses e os pacientes foram tratados por até 4,7 anos.

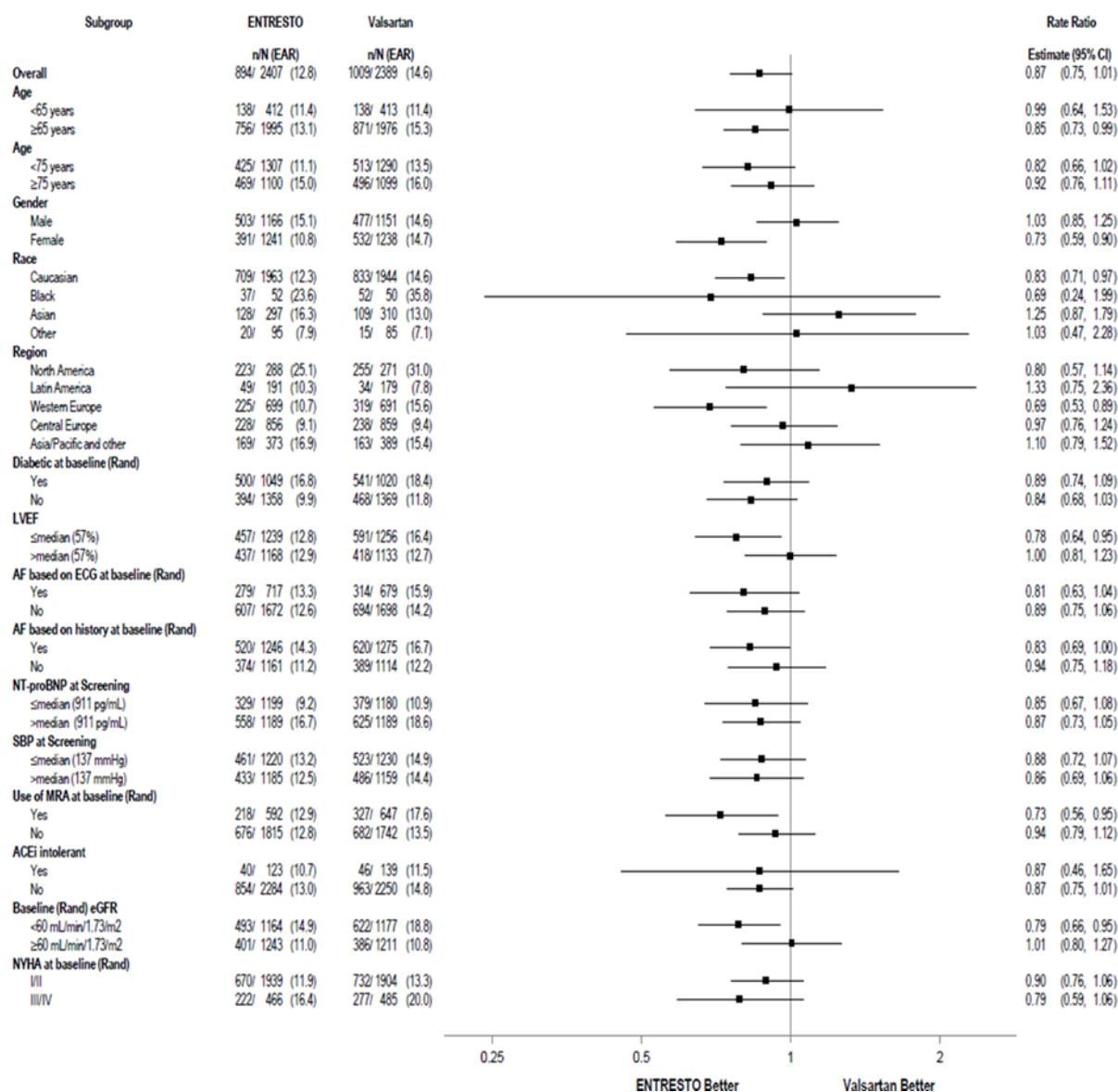
A média de idade da população estudada foi de 73 anos e 52% eram do sexo feminino. Na randomização, 77% dos pacientes eram Classe II da NYHA, 19% eram Classe III da NYHA e 0,4% eram Classe IV da NYHA. A mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 57%. A causa subjacente da insuficiência cardíaca foi de etiologia isquêmica em 36% dos pacientes. Além disso, 96% tinham história de hipertensão, 23% tinham história de infarto do miocárdio, 46% tinham eTFG <60 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup> e 43% tinham *diabetes mellitus*. A maioria dos pacientes estava em uso de betabloqueadores (80%) e diuréticos (95%).

Em PARAGON-HF, Entresto® reduziu a taxa do desfecho composto de hospitalizações por IC total (primeira e recorrentes) e morte CV, com base em uma análise usando um modelo de taxas proporcionais, em 13% em comparação com valsartana (razão de taxas [RR]; 0,87; IC 95% [0,75, 1,01], p = 0,059). O efeito do tratamento foi impulsionado principalmente pela redução de 15% no total de hospitalizações por IC em pacientes randomizados para Entresto® (RR 0,85; IC 95% [0,72, 1,00]).

Entresto® reduziu em 14% a taxa do desfecho composto de agravamento da insuficiência cardíaca total (hospitalizações por IC e visitas urgentes por IC) e morte CV (RR 0,86; IC de 95% [0,75, 0,99])<sup>20,21</sup>.

Uma ampla faixa de características demográficas, características de linha de base da doença e medicações concomitantes de linha de base foram examinadas quanto à sua influência nos resultados (Figura 2).

**Figura 2: Desfecho composto primário de total de hospitalizações por IC e morte CV - Análise de subgrupo - PARAGON-HF<sup>20,21</sup>**



Nota: A figura acima apresenta efeitos em vários subgrupos, todos os quais são características de linha de base. Os limites de confiança de 95% mostrados não levam em consideração o número de comparações feitas e podem não refletir o efeito de um fator específico após o ajuste de todos os outros fatores.

Em uma análise da relação entre a FEVE e o resultado em PARADIGM-HF e PARAGON-HF, os pacientes com FEVE abaixo do normal (até aproximadamente 60%) tratados com Entresto<sup>®</sup> apresentaram maior redução de risco (Tabela 2 e Figura 3, e Figura 4). A FEVE é uma medida variável que pode mudar com o tempo, e a faixa normal difere de acordo com as características do paciente e o método de avaliação; os prescritores devem usar o julgamento clínico para decidir quem tratar. Em ambos os estudos, o efeito do tratamento com Entresto<sup>®</sup> foi demonstrado precocemente e sustentado ao longo da duração dos ensaios (Figura 1 e 4).



**Tabela 2 - Efeito do tratamento para desfechos compostos (primários e expandidos) e componentes para FEVE ≤ 60% - PARAGON-HF<sup>20,21</sup>**

	Entresto® N = 1,688		Valsartana N = 1,683		Tamanho de efeito (95% CI)
Desfechos de eficácia	n	Taxa do evento <sup>a</sup>	n	Taxa do evento <sup>a</sup>	
Desfecho composto do total de hospitalizações por IC (primeira e recorrentes) e morte CV	619	12.7	761	15.9	RR = 0.79 (0.67, 0.94)
Desfecho composto de agravamento total por IC <sup>b</sup> e morte CV	653	13.3	798	16.7	RR = 0.80 (0.67, 0.94)
Componentes individuais dos desfechos compostos					
Hospitalizações totais por IC	469	9.6	594	12.4	RR = 0.76 (0.62, 0.92)
Morte CV	150	3.1	167	3.5	HR = 0.88 (0.71, 1.10)
Total de agravamento por HF <sup>b</sup>	503	10.3	631	13.2	RR = 0.75 (0.62, 0.91)
Desfechos secundários	n/N	Mudança em relação ao basal (SE)	n/N	Mudança em relação ao basal (SE)	Diferença entre tratamentos (95% CI)
Mudança na pontuação do sumário clínico do KCCQ aos 8 meses	1578/1677	-1.67 (0.42)	1571/1671	-2.71 (0.42)	LSM = 1.03 (-0.13, 2.20)
	n/N	Taxa do evento	n/N	Taxa do evento	Diferença entre tratamentos (95% CI)
Mudança favorável na classe de NYHA aos 8 meses	1481/1625	N/A	1452/1618	N/A	OR = 1.42 (1.08, 1.88) <sup>c</sup>
Desfecho composto renal <sup>d</sup>	22/1688	0.45	47/1683	0.99	HR = 0.45 (0.27, 0.75)
Mortalidade por todas as causas	256/1688	5.23	267/1683	5.57	HR = 0.94 (0.79, 1.11)

Abreviaturas: RT = razão de taxa (*rate ratio*), RR = razão de risco (*hazard ratio*), RC = razão de chances (*odds ratio*), SE = erro padrão

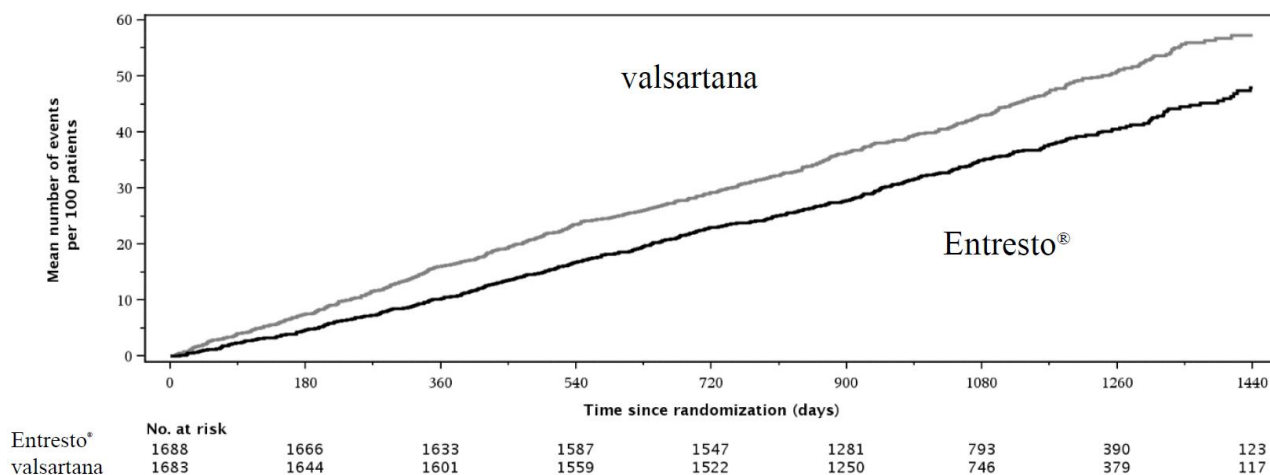
<sup>a</sup> taxa de eventos por 100 pacientes-ano

<sup>b</sup> O composto de agravamento da IC incluiu o total de visitas urgentes (primeira e recorrentes) por IC e hospitalizações por IC. Uma visita urgente por IC foi definida como uma avaliação urgente e não planejada por um médico, por ex. em um pronto-socorro, e necessitando de tratamento intravenoso.

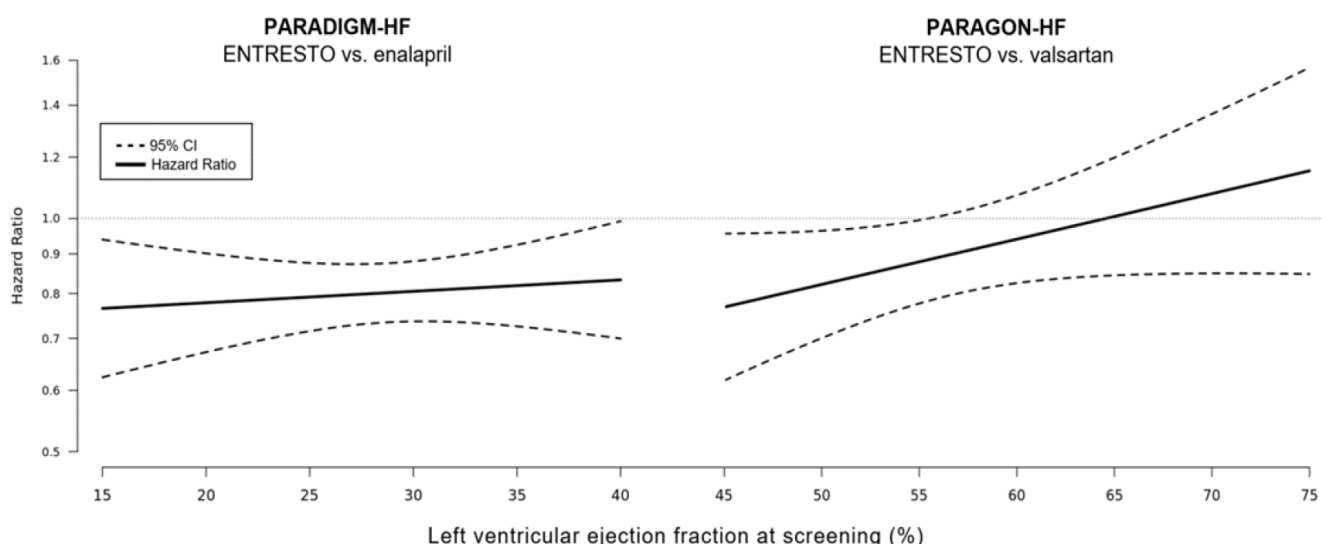
<sup>c</sup> O *odds ratio* para a mudança de classe da NYHA representa o *odds ratio* comum baseado em modelo de melhora e não piora, com OR > 1 refletindo mudanças favoráveis no grupo de Entresto®.

<sup>d</sup> Definido como morte renal, alcance de doença renal em estágio final ou redução ≥50% na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em relação à linha de base.

**Figura 3: Número médio de eventos ao longo do tempo para o desfecho composto primário de hospitalizações totais por IC total e morte CV em pacientes com FEVE  $\leq 60\%$  - PARAGON-HF<sup>20,21</sup>.**



**Figura 4: Efeito do tratamento para o desfecho composto de tempo até a primeira hospitalização por IC ou morte CV por FEVE no PARADIGM-HF e no PARAGON-HF<sup>20,21</sup>.**



## TITRATION

TITRATION foi um estudo de 12 semanas de segurança e tolerabilidade em 538 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA classe II – IV) e disfunção sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ ) virgens de terapia com inibidor da ECA ou BRA ou estavam recebendo doses variáveis de inibidores da ECA ou BRAs antes da entrada no estudo<sup>22,23</sup>. Os pacientes começaram com Entresto® 50 mg duas vezes ao dia, fizeram titulação crescente para 100 mg duas vezes ao dia e então para a dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia com um regime de 3 semanas ou 6 semanas<sup>23</sup>. Em geral, 76% dos pacientes atingiram e mantiveram a dose alvo de Entresto® 200 mg duas vezes ao dia sem nenhuma interrupção da dose ou titulação decrescente ao longo de 12 semanas<sup>24</sup>. Mais pacientes que eram virgens de terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA ou estavam recebendo terapia de baixa dose (equivalente a  $< 10$  mg de enalapril/dia) conseguiram atingir e manter Entresto® 200 mg quando a titulação ascendente foi feita em 6 semanas versus 3 semanas<sup>25</sup>.

## PARAMOUNT

PARAMOUNT, um estudo randomizado, duplo-cego, em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda  $\geq 45\%$ , comparando 200 mg de Entresto® (n=149) com 160 mg de valsartana (n=152) duas vezes ao dia, demonstrou redução estatisticamente maior (p= 0,0050) em NT pro-BNP desde o período basal até a Semana 12<sup>26,27,28</sup>. A redução desde o período basal em NT-proBNP foi semelhante nas Semanas 12 e 36 em pacientes tratados com Entresto®, enquanto o NT-proBNP diminuiu desde a Semana 12 a 36 em pacientes tratados com valsartana<sup>27</sup>. Reduções significativas no tamanho VPS14 Entresto\_Bula\_Profissional

atrial esquerdo, tanto do volume atrial esquerdo indexado ( $p=0,0069$ ) como na dimensão atrial esquerda ( $p=0,0337$ ) foram observadas na Semana 36<sup>30</sup>. Uma melhora estatisticamente significativa na classe NYHA foi observada na Semana 36 ( $p=0,0488$ )<sup>31</sup>.

### Dados de segurança pré-clínicos

Estudos de segurança pré-clínicos conduzidos com Entresto® incluíram a avaliação de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento; Entresto® não apresentou efeitos adversos nos sistemas orgânicos vitais. A maioria dos achados observados nos estudos de toxicidade repetida foi reversível e atribuível à farmacologia do bloqueio do receptor AT1.

### Carcinogenicidade, mutagênese e toxicidade genética

Estudos de carcinogenicidade conduzidos em camundongos e ratos com sacubitril e valsartana não identificaram nenhum potencial carcinogênico para Entresto®. As doses de sacubitril estudadas (alta dose de 1.200 e 400 mg/kg/dia em camundongos e ratos, respectivamente) foram cerca de 29 e 19 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (DHMR) em uma base mg/m<sup>2</sup>. As doses de valsartana estudadas (alta dose de 160 e 200 mg/kg/dia em camundongos e ratos, respectivamente) foram cerca de 4 e 10 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada em uma base mg/m<sup>2</sup>.

Estudos de mutagenicidade e clastogenicidade conduzidos com Entresto®, sacubitril e valsartana não revelaram nenhum efeito em nível genético ou cromossômico.

### Toxicidade reprodutiva

Entresto® não apresentou nenhum efeito na fertilidade ou desenvolvimento embrionário inicial em ratos em uma dose de até 150 mg/kg/dia ( $\leq 1,0$  vez e  $\leq 0,18$  vez a DHMR com base na AUC de valsartana e sacubitrilato, respectivamente). O tratamento com Entresto® durante a organogênese resultou em letalidade embriofetal elevada em ratos a doses  $\geq 100$  mg/kg/dia [ $\leq 0,72$  vez a DHMR com base na AUC] e coelhos a doses  $\geq 10$  mg/kg/dia [2 vezes e 0,03 vez a DHMR com base na AUC de valsartana e sacubitrilato, respectivamente]. Entresto® é teratogênico com base em uma baixa incidência de hidrocefalia fetal, associada a doses matematicamente tóxicas, que foi observada em coelhos a uma dose de Entresto®  $\geq 10$  mg/kg/dia. Os efeitos embriofetais adversos de Entresto® são atribuídos à atividade do antagonista do receptor de angiotensina (vide “Advertências e precauções - Mulheres com potencial para engravidar (e medidas contraceptivas, se aplicáveis), Gravidez, Amamentação e Fertilidade”).

Estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, conduzidos com sacubitril a doses de até 750 mg/kg/dia [2,2 vezes a DHMR com base na AUC] e valsartana a doses de até 600 mg/kg/dia [0,86 vez a DHMR com base na AUC] indicam que o tratamento com Entresto® durante a organogênese, gestação e lactação podem afetar o desenvolvimento e sobrevivência dos filhotes.

### Outros achados pré-clínicos

Os efeitos de Entresto® nas concentrações de beta amiloide no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral foram avaliados em macacos cynomolgus jovens (2 a 4 anos) tratados com Entresto® (50 mg/kg/dia) por 2 semanas. Neste estudo, Entresto® apresentou um efeito farmacodinâmico no clearance (depuração) de A no LCR em macacos cynomolgus, elevando os níveis de A-beta 1-40, 1-42 e 1-38 no LCR; não houve uma elevação correspondente nos níveis de A-beta no cérebro. Elevações no A-beta 1-40 e 1-42 no LCR não foram observados em um estudo com voluntários saudáveis de 2 semanas em humanos (vide “Características farmacológicas”).

### Referências bibliográficas

1. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.1- 1.1 [64].
2. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Section 9.1 [19].
3. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Section 8.1 [27].
4. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.1- 3.2.a [92].
5. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.3- 1.1 [36].
6. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled

- 
- study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.1- 3.1 [93].
7. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.3- 1.9 [66].
  8. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 1.1.post.14 [94].
  9. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Figure 14.2- 1.2 [98].
  10. [Clinical Overview] 2.5- EU 2.5 Table 4-1 [62].
  11. [Summary of Clinical Efficacy] 2.7.3- EU 2.7.3 Appendix 1 Table 14.2- 1.5 [78].
  12. [Summary of Clinical Efficacy] 2.7.3- EU 2.7.3 Appendix 1 Table 14.2- 1.4 [77].
  13. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Figure 11-6 [96].
  14. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 2.1 [97].
  15. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Figure 14.2- 1.2.1 [99].
  16. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 3.2 [100].
  17. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2-3. 5 [101].
  18. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 2.4 [102].
  19. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 3.19.post.01 [103].
  20. [2.5 Clinical Overview in Chronic Heart Failure. Novartis. 2021]
  21. [2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Chronic Heart Failure. Novartis. 2021]
  22. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Section 10.1 [104].
  23. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Section 9 [105].
  24. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Table 14.2- 2.8 [106].
  25. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Table 14.2- 2.1 [107].
  26. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Table 10-1 [30].
  27. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction. Table 14.2- 1.1 [73].
  28. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction. Section 9.1 [76].
  29. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Figure 11.1 [109].
-

30. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Table 14.2- 4.1c ext. [110].
31. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Table 14.2- 5.1a ext. [111]

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina. Antagonistas da angiotensina II, outras combinações. **Código ATC:** C09DX04.

#### Mecanismo de ação

Entresto® exibe um mecanismo de ação inovador de um inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina (ARNI) inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) através do sacubitrilato, o metabólito ativo do pró-fármaco sacubitril, e bloqueando o receptor da angiotensina II tipo-1 (AT1) através da valsartana. Os benefícios cardiovasculares complementares e efeitos renais de Entresto® em pacientes com insuficiência cardíaca são atribuídos ao aumento dos peptídeos que são degradados pela neprilisina, como peptídeos natriuréticos (PN), pelo sacubitrilato e a inibição simultânea dos efeitos deletérios da angiotensina II pela valsartana. Os PNs exercem seus efeitos ativando receptores de guanilil ciclase acoplados à membrana, resultando em concentrações elevadas do segundo mensageiro guanosina monofosfato cíclica (cGMP), promovendo assim vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, inibição da liberação de renina e aldosterona, redução da atividade simpática e efeitos anti-hipertroóficos e antifibróticos. A ativação contínua do sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta em vasoconstrição, retenção de sódio renal e de fluidos, ativação de crescimento e proliferação celular e subsequente remodelagem cardiovascular de má adaptação. A valsartana inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II bloqueando seletivamente o receptor AT1 e também inibe a liberação de aldosterona dependente da angiotensina II.

#### Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos de Entresto® foram avaliados após administrações de doses únicas e múltiplas a indivíduos saudáveis e a pacientes com insuficiência cardíaca, e são consistentes com inibição da neprilisina e bloqueio do SRAA simultâneos. Em um estudo controlado de valsartana de 7 dias em pacientes com fração de ejeção (HFrEF) reduzida, a administração de Entresto® resultou em uma elevação não sustentada significativa na natriurese, aumento do cGMP na urina e MR-proANP e NT-proBNP plasmáticos diminuídos em comparação com valsartana. Em um estudo de 21 dias em pacientes HFrEF, Entresto® aumentou significativamente a ANP e cGMP na urina e cGMP no plasma, e diminuiu NT-proBNP, aldosterona e endotelina-1 no plasma em comparação com o período basal. Entresto® também bloqueou o receptor AT1 como evidenciado pela atividade aumentada da renina plasmática e concentrações de renina plasmática. No PARADIGM-HF, Entresto® diminuiu NT-proBNP no plasma e aumentou BNP no plasma e cGMP na urina em comparação com enalapril. No PARAGON-HF, Entresto® diminuiu NT-proBNP, troponina e o ST2 solúvel (sST2) e aumentou o cGMP na urina em comparação com a valsartana. Ao passo que BNP é um substrato da neprilisina, NT-proBNP não é, portanto, NT-proBNP (mas não BNP) é um biomarcador adequado para o monitoramento de pacientes com insuficiência cardíaca tratados com Entresto®.

Em um estudo clínico de QTc detalhado em indivíduos saudáveis do sexo masculino, doses únicas de 194 mg/206 mg e 583 mg/617 mg de Entresto® não apresentaram efeito na repolarização cardíaca.

A neprilisina é uma das múltiplas enzimas envolvidas no clearance (depuração) de beta-amiloide (A-beta) do cérebro e líquido cefalorraquidiano (LCR). A administração de Entresto® 400 mg uma vez ao dia por 2 semanas a voluntários saudáveis foi associada a uma elevação no LCR A-beta 1-38 em comparação com placebo; não houve alterações nas concentrações de LCR A-beta 1-40 e 1-42. A relevância clínica deste achado é desconhecida (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

#### Farmacocinética

##### - Absorção

Após a administração oral, Entresto® se dissocia em sacubitril e valsartana. Sacubitril é posteriormente metabolizado em LBQ657 (sacubitrilato). Sacubitril, sacubitrilato e valsartana atingem as concentrações plasmáticas máximas em 0,5 hora, 2 horas e 1,5 hora, respectivamente. Estima-se que a biodisponibilidade oral absoluta de sacubitril e valsartana seja  $\geq 60\%$  e 23%, respectivamente.

A valsartana de Entresto® é mais biodisponível que a valsartana em outras formulações de comprimidos comercializadas; 26 mg, 51 mg, e 103 mg de valsartana no Entresto® é equivalente a 40 mg, 80 mg, e 160 mg de valsartana nas formulações de comprimidos comercializadas, respectivamente. Considere a biodisponibilidade aumentada da valsartana em Entresto®



quando da substituição de outras formulações comercializadas de valsartana.

Após administrações duas vezes ao dia de Entresto®, os níveis no estado de equilíbrio de sacubitril, sacubitrilato e valsartana são atingidos em 3 dias. No estado de equilíbrio, sacubitril e valsartana não se acumulam significativamente, enquanto sacubitrilato se acumula em 1,6 vezes. A administração de Entresto® com alimentos não tem impacto clinicamente significativo nas exposições sistêmicas de sacubitril, sacubitrilato e valsartana. Embora haja uma diminuição na exposição de valsartana quando Entresto® é administrado com alimentos, essa diminuição não é acompanhada por uma redução clinicamente significativa no efeito terapêutico. Entresto® pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

#### **- Distribuição**

Entresto® é altamente ligado às proteínas plasmáticas (94% - 97%). Com base na comparação do plasma e das exposições de LCR, sacubitrilato cruza a barreira hematoencefálica em um grau limitado (0,28%). Entresto® tem um volume de distribuição aparente variando de 75 L a 103 L.

#### **- Biotransformação/metabolismo**

O sacubitril é prontamente convertido a sacubitrilato por esterases; sacubitrilato não é metabolizado adicionalmente em um grau significativo. A valsartana é minimamente metabolizada, já que apenas 20% da dose é recuperada como metabólitos. Um metabólito hidroxil foi identificado no plasma em baixas concentrações (< 10%). Já que o metabolismo mediado pela enzima CYP450 de sacubitril e valsartana é mínimo, não se espera que a coadministração com medicamentos que impactam as enzimas CYP450 impacte a farmacocinética.

#### **- Eliminação**

Após a administração oral, 52 a 68% de sacubitril (principalmente como sacubitrilato) e ~13% da valsartana e seus metabólitos são excretados na urina; 37-48% do sacubitril (principalmente como sacubitrilato) e 86% da valsartana e seus metabólitos são excretados nas fezes.

O sacubitril, sacubitrilato e a valsartana são eliminados do plasma com uma meia-vida (T<sub>1/2</sub>) de eliminação média de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas e 9,90 horas, respectivamente.

#### **- Linearidade/não linearidade**

A farmacocinética de sacubitril, sacubitrilato e valsartana são lineares no intervalo de dose testado (50 mg – 400 mg de Entresto®).

#### **Populações especiais**

##### **- Pacientes idosos (com idade acima de 65 anos)**

As exposições ao sacubitrilato e valsartana são elevadas em indivíduos idosos em 42% e 30%, respectivamente, em comparação com indivíduos mais jovens. Entretanto, isto não está associado a efeitos clinicamente relevantes e, portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose.

##### **- Pacientes pediátricos (com idade abaixo de 18 anos)**

Entresto® não foi estudado em pacientes pediátricos.

##### **- Função renal comprometida - Insuficiência renal**

Foi observada uma correlação entre a função renal e exposição sistêmica ao sacubitrilato, mas não à valsartana. Em pacientes com insuficiência renal leve (TFGe 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) a moderada (TFGe 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC para sacubitrilato foi até 2 vezes mais alta. Uma AUC 2,7 vezes mais alta para sacubitrilato foi observada em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Uma dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia deve ser considerada em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Como existem dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); Entresto® deve ser administrado com cuidado, e a dose inicial recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia. Não há estudos em pacientes com doença renal em estágio terminal, portanto o uso não é recomendado.

Não foi realizado nenhum estudo em pacientes sendo submetidos a diálise. Entretanto, sacubitrilato e valsartana são altamente ligados a proteínas plasmáticas e, portanto, é improvável que sejam removidos com eficácia por diálise.

##### **- Função hepática comprometida**

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, as exposições do sacubitril aumentaram em 1,5 e 3,4 vezes, o sacubitrilato aumentou em 1,5 e 1,9 vezes e a valsartana aumentou em 1,2 vezes e 2,1 vezes, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes. Nenhum ajuste de dose é necessário ao administrar Entresto® a pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classificação A). Os estudos clínicos são limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classificação B) ou com valores de TGO/TGP superiores a duas vezes o limite superior do intervalo normal. Entresto® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes e a dose inicial

recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia.

Entresto® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase (Child-Pugh classificação C).

#### - Grupos étnicos

A farmacocinética de Entresto® (sacubitril, sacubitrilato e valsartana) é comparável entre diferentes grupos raciais e étnicos (Caucasianos, Negros, Asiáticos, Japoneses e outros).

#### - Efeito do gênero

A farmacocinética de Entresto® (sacubitril, sacubitrilato e valsartana) é semelhante entre indivíduos do sexo masculino e feminino.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo, a sacubitril, a valsartana ou a qualquer um dos excipientes;
- Uso concomitante com inibidores da ECA (vide “Advertências e precauções”, “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Entresto® não deve ser administrado em até 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA;
- História conhecida de angioedema relacionado a terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA;
- Angioedema hereditário ou idiopático (vide “Advertências e precauções”);
- Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2 (vide “Advertências e precauções”, e “Interações medicamentosas”);
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase (vide “Advertências e precauções”);
- Gravidez (vide “Advertências e precauções – gravidez – amamentação - fertilidade”).

**Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.**

Categoria de risco na gravidez: D

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### **Bloqueio duplo do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)**

- Entresto® não deve ser administrado com um inibidor da ECA devido ao risco de angioedema. Entresto® não deve ser iniciado em até 36 horas após tomar a última dose da terapia com inibidor da ECA. Se o tratamento com Entresto® for interrompido, a terapia com inibidor da ECA não deve ser iniciada em até 36 horas após a última dose de Entresto® (vide “Contraindicações”, “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”);
- É necessária cautela ao coadministrar Entresto® com inibidores diretos da renina, como alisquireno (vide “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”). Entresto® não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2 (vide “Contraindicações”);
- Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido à atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto® (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

#### **Hipotensão**

Casos de hipotensão sintomática foram relatados em pacientes tratados com Entresto® durante estudos clínicos, especialmente em pacientes  $\geq 65$  anos, pacientes com doença renal e pacientes com PAS baixa ( $< 112$  mmHg). Quando iniciada a terapia ou durante a dosagem com Entresto®, deve-se monitorar rotineiramente a pressão arterial. Se ocorrer hipotensão, deve-se considerar o ajuste da dose de diuréticos, o uso de medicamentos anti-hipertensivos concomitantes e o tratamento de outras causas de hipotensão (p.ex.: hipovolemia). Se a hipotensão persistir apesar de tais medidas, a dose de Entresto® deve ser reduzida ou o medicamento deve ser temporariamente descontinuado (vide “Posologia e modo de usar”). Normalmente não é necessária a descontinuação permanente da terapia. A hipotensão sintomática tem uma probabilidade maior de ocorrer se o paciente sofreu depleção de volume, p.ex.: por terapia com diurético, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. A depleção de sódio e/ou volume devem ser corrigidos antes do início do tratamento com Entresto®.

#### **Função renal comprometida**

A avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca deve sempre incluir a avaliação da função renal. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada têm mais riscos de desenvolver hipotensão (vide “Posologia e Modo de usar”). Os estudos clínicos em pacientes com insuficiência renal grave (TFG estimado  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) são limitados e estes pacientes podem apresentar maior risco de hipotensão (vide “Posologia e Modo de usar”). Não há estudos em pacientes com doença renal em estágio terminal, portanto o uso de Entresto® não é recomendado.

---

**Piora da função renal**

O uso de Entresto® pode estar associado com função renal diminuída. O risco pode ser ainda maior quando há desidratação ou uso concomitante de anti-inflamatório não esteroide (AINES) (vide “Interações medicamentosas”). A redução de dose deve ser considerada em pacientes que desenvolvem diminuição clinicamente significativa da função renal.

**Hipercalcemia**

Como para qualquer medicamento que age no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso de Entresto® pode estar associado a um risco elevado de hipercalcemia. No estudo PARADIGM- HF, a incidência de hipercalcemia clinicamente relevante foi baixa, resultando em descontinuação do tratamento em 0,26% de pacientes tratados com Entresto® em comparação com 0,35% de pacientes tratados com enalapril. Medicamentos que são conhecidos por aumentar os níveis de potássio (p.ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio) devem ser usados com cuidado na coadministração com Entresto®. Se ocorrer hipercalcemia clinicamente significativa, medidas como a redução do potássio da dieta ou ajuste da dose de medicamentos concomitantes devem ser consideradas. O monitoramento de potássio sérico é recomendado especialmente em pacientes com fatores de risco como insuficiência renal grave, *diabetes mellitus*, hipoaldosteronismo ou que estejam recebendo uma dieta rica em potássio e em pacientes idosos (vide “Posologia e modo de usar”).

**Angioedema**

Angioedema foi relatado em pacientes tratados com Entresto®. Se ocorrer angioedema, Entresto® deve ser descontinuado imediatamente e devem ser fornecidas terapia e monitoramento adequados até que ocorra a resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas. Entresto® não deve ser administrado novamente. Em casos de angioedema confirmado onde o inchaço estava confinado à face e lábios, a condição geralmente se resolveu sem tratamento, embora anti-histamínicos tenham sido úteis no alívio de sintomas.

Angioedema associado a edema de laringe pode ser fatal. Onde há envolvimento da língua, glote ou laringe, com probabilidade de causar obstrução das vias aéreas, devem ser prontamente administradas terapia adequada, p.ex.: solução subcutânea de epinefrina/adrenalina 1:1000 (0,3 mL a 0,5 mL) e/ou medidas necessárias para garantir vias aéreas patentes. Pacientes com uma história anterior de angioedema não foram estudados. Como eles podem estar em risco mais alto de angioedema, recomenda-se cautela se Entresto® for usado nestes pacientes. Entresto® não deve ser usado em pacientes com uma história conhecida de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA, ou em pacientes com angioedema hereditário (vide “Contraindicações”).

Pacientes negros podem ter maior suscetibilidade para desenvolver angioedema.

Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo valsartana (vide “Reações Adversas”). Esses pacientes apresentaram dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Os sintomas foram resolvidos após a descontinuação dos antagonistas do receptor da angiotensina II. Se angioedema intestinal for diagnosticado, sacubitril/valsartana deve ser descontinuado e o monitoramento apropriado deve ser iniciado até que a resolução completa dos sintomas tenha ocorrido.

**Pacientes com estenose da artéria renal**

Semelhante a outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, Entresto® pode elevar os níveis de ureia sanguínea e creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral. É necessário cuidado no uso em pacientes com estenose da artéria renal, e é recomendado o monitoramento da função renal.

**Mulheres com potencial para engravidar (e medidas contraceptivas, se aplicáveis)**

Mulheres com potencial para engravidar devem ser avisadas sobre as consequências da exposição ao Entresto® durante a gravidez. Recomenda-se a utilização de contracepção durante o tratamento com Entresto® e por 1 semana após sua última dose.

**Gravidez**

Assim como para outros medicamentos que também agem diretamente no SRAA, Entresto® não deve ser usado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Entresto® exerce seus efeitos através do antagonismo à angiotensina II. Como resultado, um risco ao feto não pode ser excluído. Houve relatos de dano ao feto em desenvolvimento (p.ex.: aborto espontâneo, oligohidrânio e disfunção renal do recém-nascido), quando mulheres grávidas tomaram valsartana. Pacientes devem ser orientados a procurar seu médico e descontinuar o uso de Entresto® assim que a gravidez for detectada.

**Amamentação**

Dados limitados mostram que o sacubitril e o sacubitrilato, um metabólito do sacubitril, são transferidos para o leite humano (vide Dados). Os componentes de Entresto®, sacubitril e valsartana, foram excretados no leite de ratas lactantes (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Por causa do risco potencial para reações adversas ao medicamento em recém-



nascidos/bebês lactentes, Entresto® não é recomendado durante a amamentação. Deve ser tomada uma decisão de se abster da amamentação ou de descontinuar Entresto® enquanto amamenta, levando-se em consideração a importância de Entresto® para a mãe.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.**

#### **Dados**

Um estudo clínico sobre lactação publicado envolvendo cinco participantes mostrou que o sacubitril e o sacubitrilato estão presentes no leite humano. A dose relativa estimada para bebês é de 0,01% para sacubitril e 0,46% para sacubitrilato quando administrado em uma dose de estado estacionário de sacubitril/valsartana, 50 mg, duas vezes ao dia. O estudo não relata níveis detectáveis (abaixo do limite de quantificação) de valsartana no leite humano.

#### **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Entresto® na fertilidade humana. Nenhum comprometimento da fertilidade foi demonstrado em estudos com Entresto® em ratos machos e fêmeas (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

#### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre efeitos na habilidade de dirigir veículos. Ao dirigir veículos ou operar máquinas deve-se levar em consideração que pode ocorrer tonturas.

**Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, durante todo o tratamento.**

**Atenção:** Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto (apenas Entresto® 50 mg e 200 mg) que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações previstas que resultam em contraindicação**

- **inibidores da ECA:** o uso concomitante de Entresto® com inibidores da ECA é contraindicado, uma vez que a inibição concomitante da neprilisina (NEP) e terapia com inibidor da ECA pode aumentar o risco de angioedema. Entresto® só deve ser iniciado 36 horas após tomar a última dose de terapia com inibidor da ECA. A terapia com inibidor da ECA só deve ser iniciada 36 horas após a última dose de Entresto® (vide “Contraindicações” e “Posologia e modo de usar”).

- **alisquireno:** o uso concomitante de Entresto® com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes Tipo 2 (vide “Contraindicações”).

### **Interações previstas do uso concomitante que resultam na não recomendação**

Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido à atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto® (vide “Advertências e precauções”).

O uso concomitante com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal (TFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vide “Advertências e precauções”).

### **Interações observadas a serem consideradas**

- **estatinas:** dados in vitro indicam que o sacubitril inibe os transportadores OATP1B1 e OATP1B3. Entresto® pode, portanto, aumentar a exposição sistêmica dos substratos do OATP1B1 e OATP1B3, como as estatinas. A coadministração de Entresto® aumentou a C<sub>máx</sub> de atorvastatina e seus metabólitos em até 2 vezes e a AUC em até 1,3 vezes. Deve-se tomar cuidado na coadministração de Entresto® com estatinas. Não foi observado interação medicamentosa clinicamente relevante quando sinvastatina e Entresto® foram coadministrados.

- **sildenafil:** a adição de uma dose única de sildenafil a Entresto® no estado de equilíbrio em pacientes com hipertensão foi associada a uma maior redução da pressão arterial em comparação com a administração de Entresto® sozinho. Portanto, deve-se tomar cuidado quando sildenafil ou outro inibidor do PDE-5 é iniciado em pacientes tratados com Entresto®.

### **Interações previstas a serem consideradas**

- **potássio:** o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (p.ex.: triantereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ex.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, ou substitutos do sal que contém potássio pode levar a elevações no potássio sérico e a aumentos na creatinina sérica. O monitoramento do potássio sérico é recomendado se Entresto® for coadministrado com estes agentes (vide “Advertências e precauções”).

- **agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (inibidores da COX-2):** em pacientes idosos, pacientes com depleção de volume (incluindo aqueles em terapia diurética) ou pacientes com função renal comprometida, o uso concomitante de Entresto® e AINEs pode levar a um risco elevado de piora da

função renal. Portanto, o monitoramento da função renal é recomendado ao iniciar ou modificar o tratamento com Entresto® em pacientes que estão tomando AINEs concomitantemente.

- **lítio:** o potencial para uma interação medicamentosa entre Entresto® e lítio não foi investigado. Elevações reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade foram relatadas durante administração concomitante de lítio e inibidores da ECA ou antagonistas do receptor de angiotensina II. Portanto, o monitoramento cuidadoso dos níveis séricos de lítio é recomendado durante o uso concomitante com Entresto®. Se um diurético também é usado, o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado ainda mais.

- **transportadores:** o metabólito ativo de sacubitril (sacubitrilato) e valsartana são substratos do OATP1B1, OATP1B3 e OAT3; a valsartana também é um substrato do MRP2. Portanto, a coadministração de Entresto® com inibidores do OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p.ex.: rifampicina, ciclosporina) ou MRP2 (p.ex.: ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica ao sacubitrilato ou valsartana, respectivamente. Tenha cuidado adequado ao iniciar ou encerrar o tratamento concomitante com tais medicamentos.

- **furosemida:** a administração concomitante de Entresto® e furosemida não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética de Entresto®, mas reduziu a C<sub>max</sub> e a AUC da furosemida em 50% e 28%, respectivamente. Embora não tenha havido nenhuma alteração relevante no volume de urina, a excreção urinária de sódio foi reduzida no período de 4 horas e 24 horas após a administração concomitante. A dose diária média de furosemida permaneceu inalterada da linha basal até o final do estudo PARADIGM-HF nos pacientes tratados com Entresto®. Tenha cuidado adequado ao iniciar ou encerrar o tratamento concomitante com tal medicamento.

#### **Nenhuma interação significativa**

Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa foi observada na coadministração de Entresto® e digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, anlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina intravenosa ou uma combinação de levonorgestrel/etinilestradiol. Não se espera nenhuma interação com atenolol, indometacina, gliburida ou cimetidina.

Interações com a CYP450: Estudos de metabolismo in vitro indicam que o potencial para interações medicamentosas com base na CYP450 é baixo, já que há um metabolismo limitado de Entresto® através das enzimas da CYP450. Entresto® não induz nem inibe as enzimas da CYP450.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Entresto® deve ser conservado sob temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade 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.**

Entresto® é um comprimido revestido, disponível em 3 concentrações diferentes de 50 mg, 100 mg ou 200 mg.

- Os comprimidos de 50 mg são violeta-claro, ovaloides biconvexos com bordas chanfradas, não sulcados, gravados com “NVR” de um lado e “LZ” do outro lado.
- Os comprimidos de 100 mg são amarelo-claro, ovaloides biconvexos com bordas chanfradas, não sulcados, gravados com “NVR” de um lado e “L1” do outro lado.
- Os comprimidos de 200 mg são rosa-claro ovaloides biconvexos com bordas chanfradas, não sulcados, gravados com “NVR” de um lado e “L11” do outro lado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A dose alvo de Entresto® é 200 mg duas vezes ao dia.

A dose inicial recomendada de Entresto® é 100 mg duas vezes ao dia. Uma dose de início de 50 mg duas vezes ao dia é recomendada para pacientes que atualmente não estão tomando um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), e deve ser considerada para pacientes que tenham tomado anteriormente baixas doses destes agentes (vide “Resultados de eficácia”).

A dose de Entresto® deve ser dobrada a cada 2-4 semanas até atingir a dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia, conforme tolerada pelo paciente.

Devido ao risco potencial de angioedema quando usado concomitantemente com um inibidor da ECA, Entresto® não deve ser iniciado em até 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA (vide “Contraindicações”).

VPS14 Entresto\_Bula\_Profissional

Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido a atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto® (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

Se os pacientes apresentarem problemas de tolerabilidade (hipotensão sintomática, hipercalemia, disfunção renal), deve-se considerar o ajuste das medicações concomitantes, ou a titulação decrescente temporária de Entresto®.

O tratamento não deve ser iniciado em pacientes com nível de potássio sérico >5,4 mmol/L ou com PAS <100 mmHg. O início da dose de 50 mg duas vezes ao dia deve ser considerado em pacientes com PAS ≥100 a 110 mmHg.

### **Populações especiais**

#### **- Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (TFGe 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Uma dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia deve ser considerada em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Como existem dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vide “Características farmacológicas”) Entresto® deve ser administrado com cuidado e a dose inicial recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia.

Não há estudos em pacientes com doença renal em estágio terminal e o uso de Entresto® nestes pacientes não é recomendado.

#### **- Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste de dose é necessário ao administrar Entresto® a pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classificação A). Os estudos clínicos são limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classificação B) ou com valores de TGO/TGP superiores a duas vezes o limite superior do intervalo normal. Entresto® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes e a dose inicial recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia (vide “Advertências e precauções” e “Características Farmacológicas”).

**Entresto® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar ou colestase (Child-Pugh classificação C) (vide “Contraindicações”).**

#### **- Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia de Entresto® em pacientes pediátricos com idade abaixo de 18 anos não foi estabelecida.

#### **- Pacientes idosos (com mais de 65 anos)**

A dose deve estar de acordo com a função renal do paciente idoso.

### **Método de administração**

Para uso oral. Entresto® pode ser administrado com ou sem alimentos (vide “Características farmacológicas”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas mais comuns reportadas durante o tratamento com Entresto® são hipotensão, hipercalemia, e função renal comprometida (vide “Advertências e Precauções”). Angioedema foi reportado para pacientes tratados com Entresto® (vide “Reações Adversas”).

Um total de 6.622 pacientes com insuficiência cardíaca foram tratados com Entresto® nos ensaios clínicos PARADIGM-HF (vs. enalapril) e PARAGON-HF (vs. valsartan). Destes, 5.085 foram expostos por pelo menos 1 ano.

#### **PARADIGM-HF**

A segurança de Entresto® em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com FEVE ≤ 40% (fração de ejeção reduzida) foi avaliada no estudo pivotal de fase 3 PARADIGM-HF, que comparou pacientes tratados duas vezes ao dia com Entresto® 200 mg (n=4.203) ou enalapril 10 mg (n=4.229). Pacientes randomizados para Entresto® receberam tratamento por até 4,3 anos, com uma duração mediana da exposição de 24 meses; 3.271 pacientes foram tratados por mais de um ano.

No estudo PARADIGM-HF, os indivíduos foram previamente tratados com inibidores da ECA e/ou BRAs e também tiveram que completar com sucesso os períodos sequenciais de enalapril e Entresto® (exposição mediana dos medicamentos de 15 e 29 dias, respectivamente) antes do estudo randomizado duplo-cego. Durante o período de internação do enalapril, 1.102 pacientes (10,5%) foram permanentemente descontinuados do estudo, 5,6% devido a uma VPS14 Entresto\_Bula\_Profissional

reação adversa, mais comumente disfunção renal (1,7%), hipercalemia (1,7%) e hipotensão (1,4%). Durante o período de execução de Entresto®, 10,4% dos pacientes foram permanentemente descontinuados, 5,9% devido a uma reação adversa, mais comumente disfunção renal (1,8%), hipotensão (1,7%) e hipercalemia (1,3%). Devido às descontinuações durante o período de execução, as taxas de reações adversas apresentadas na tabela abaixo podem ser inferiores às taxas de reações adversas esperadas na prática clínica.

A descontinuação da terapia devido a uma reação adversa (RA) no período duplo-cego do estudo PARADIGM-HF ocorreu em 450 pacientes tratados com Entresto® (10,71%) e em 516 pacientes recebendo enalapril (12,20%). As reações mais comumente associadas com o ajuste de dose ou interrupção do tratamento foram hipotensão, hipercalemia e comprometimento renal.

#### PARAGON-HF

A segurança de Entresto® em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e FEVE  $\geq 45\%$  (fração de ejeção preservada) foi avaliada no estudo pivotal de fase 3 PARAGON-HF, que comparou pacientes tratados duas vezes ao dia com Entresto® 200 mg (n = 2.419) ou valsartana 160 mg (n = 2.402). O perfil de segurança de Entresto® foi consistente com o perfil de segurança em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

#### Lista das reações adversas

As reações adversas ao medicamento são classificadas por Classe de Sistemas de Órgãos e então por frequência, com as mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis), incluindo relatos isolados. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 3 - Lista das reações adversas**

Reações adversas ao medicamento	Termo preferido	Categoria de frequência
<b>Distúrbios do sangue e sistema linfático</b>	Anemia	Comum
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	Hipersensibilidade	Incomum
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	Hipercalemia*	Muito comum
	Hipocalemia	Comum
	Hipoglicemia	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Tontura	Comum
	Cefaleia	Comum
	Síncope	Comum
	Tontura postural	Incomum
	Mioclonia	Desconhecida
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>	Vertigem	Comum
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hipotensão*	Muito comum
	Hipotensão ortostática	Comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	Tosse	Comum
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	Diarreia	Comum
	Náusea	Comum
	Gastrite	Comum
	Angioedema intestinal	Muito rara
<b>Distúrbios cutâneos e do tecido</b>	Prurido	Incomum

<b>subcutâneo</b>	Erupção cutânea	Incomum
	Angioedema*	Incomum
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	Insuficiência renal*	Muito comum
	Falência renal (falência renal, falência renal aguda)	Comum
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	Fadiga	Comum
	Astenia	Comum

\*ver descrição da reação adversa selecionada

#### Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização de Entresto® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, o que é categorizado como não conhecido. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA.

**Tabela 4 – Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)**

<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, prurido e anafilaxia).
--	---

Descrição das reações adversas selecionadas:

#### - Angioedema

Angioedema foi relatado em pacientes tratados com Entresto®. No estudo PARADIGM-HF, angioedema foi relatado em 0,5% dos pacientes tratados com Entresto®, comparado com 0,2% dos pacientes tratados com enalapril. Foi observada uma alta incidência de angioedema em pacientes negros tratados com Entresto® (2,4%) e enalapril (0,5%) (vide “Advertências e Precauções”).

#### - Hipercalemia e potássio sérico

No estudo PARADIGM-HF, a hipercalemia e a concentração de potássio sérico >5,4 mmol/L foram relatadas em 11,6% e 19,7% em pacientes tratados com Entresto® e 14,0% e 21,1% nos pacientes tratados com enalapril, respectivamente.

#### - Pressão arterial

No estudo PARADIGM-HF, a hipotensão e a diminuição clinicamente relevante da pressão arterial sistólica (<90mmHg e redução do valor basal de >20mmHg) foram relatados em 17,6% e 4,76% em pacientes tratados com Entresto® comparada a 11,9% e 2,67% nos pacientes tratados com enalapril, respectivamente.

#### - Insuficiência renal

No estudo PARADIGM-HF, insuficiência renal foi relatada em 10,1% nos pacientes tratados com Entresto® e 11,5% nos pacientes tratados com enalapril.

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

#### 10. SUPERDOSE

Há dados limitados disponíveis em relação à superdose em indivíduos humanos com Entresto®. Em voluntários saudáveis, uma dose única de Entresto® 1200 mg e doses múltiplas de 900 mg (14 dias) foram estudadas e foram bem toleradas.

Hipotensão é o sintoma mais provável de superdose, devido aos efeitos redutores da pressão arterial de Entresto®.

Tratamento sintomático deve ser fornecido.

É improvável que Entresto® seja removido por hemodiálise devido à alta ligação a proteínas.

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

#### DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1141

---

**Produzido por:**

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Novartis Singapore Pharmaceutical, Cingapura ou Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata, Itália (vide cartucho).

**Importado e Registrado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo - SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

CDS 28.11.24

NA

VPS14

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
18/05/2017	0931254/17-4	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2015	0494906151	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	08/05/2017	- NA	VP3	24 MG/26 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 28
							- NA	VPS3	49 MG /51 MG ALU/ALU X 60 97 MG /103 MG ALU/ALU X 28 97 MG /103 MG ALU/ALU X 60
09/06/2017	1143175/17-0	MEDICAMENTO NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/06/2017	1143175/17-0	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2017	- NA	VP3	24 MG/26 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 28
							- Posologia e Modo de usar	VPS4	49 MG /51 MG ALU/ALU X 60 97 MG /103 MG ALU/ALU X 28 97 MG /103 MG ALU/ALU X 60
07/08/2017	1650298/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	07/08/2017	1650298/17-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2017	- Quando devo usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar	VP4	24 MG/26 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 60 97 MG /103 MG ALU/ALU X 28 97 MG /103 MG ALU/ALU X 60
							- Composição - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VPS5	
30/11/2018	1132699/18-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	03/04/2018	0258237/18-6	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de	03/04/2018	- Dizeres Legais	VP5	24 MG/26 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 28

					medicamento de liberação convencional		- Dizeres Legais	VPS6	49 MG /51 MG ALU/ALU X 60 97 MG /103 MG ALU/ALU X 28 97 MG /103 MG ALU/ALU X 60
01/06/2020	1731097/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	04/09/2019	2111029/19-8	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	04/05/2020	- NA	VP5	24 MG/26 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 28
							- Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações adversas	VPS7	49 MG /51 MG ALU/ALU X 60 97 MG /103 MG ALU/ALU X 28 97 MG /103 MG ALU/ALU X 60
26/10/2020	3729418/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	26/10/2020	3729418/20-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/10/2020	- NA	VP5	24 MG/26 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 28
							- Interações Medicamentosas	VPS8	49 MG /51 MG ALU/ALU X 60 97 MG /103 MG ALU/ALU X 28 97 MG /103 MG ALU/ALU X 60
07/04/2021	1331452/21-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2021	1331452/21-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2021	- NA	VP5	24 MG/26 MG ALU/ALU X 28 49 MG /51 MG ALU/ALU X 28
							- Reações adversas	VPS9	49 MG /51 MG ALU/ALU X 60 97 MG /103 MG ALU/ALU X 28 97 MG /103 MG ALU/ALU X 60
03/09/2021	3481327/21-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2021	3481327/21-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2021	- Apresentações - Composição - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento - Como devo usar este medicamento	VP6	50 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 60 200 MG ALU/ALU X 28 200 MG ALU/ALU X 60



							- Apresentações - Composição - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Superdose	VPS10	
14/10/2021	4065387213	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/07/2021	2804926/21-8	RDC 73/2016 - NOVO - AMPLIAÇÃO DE USO	04/10/2021	- NA	VP6	50 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 60 200 MG ALU/ALU X 28 200 MG ALU/ALU X 60
							- Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Reações adversas	VPS11	
18/12/2024	1709760/24-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2024	1709760/24-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2024	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	50 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 60 200 MG ALU/ALU X 28 200 MG ALU/ALU X 60
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções Reações adversas	VPS12	
04/02/2025	0153587253	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/05/2024	0676810/24-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/12/2024	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP8	50 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 60 200 MG ALU/ALU X 28 200 MG ALU/ALU X 60
							- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - DIZERES LEGAIS	VPS13	

10/06/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/06/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/06/2025	- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP9	50 MG ALU/ALU X 28 100 MG ALU/ALU X 28
							- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  - REAÇÕES ADVERSAS	VPS14	100 MG ALU/ALU X 60 200 MG ALU/ALU X 28 200 MG ALU/ALU X 60