



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-05969227-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-05969227-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH; solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JARDIANCE / EMPAGLIFLOZINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMPAGLIFLOZINA 10 mg – 25 mg; aprobada por Certificado N° 57.689.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH; propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JARDIANCE / EMPAGLIFLOZINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMPAGLIFLOZINA 10 mg – 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-105505351-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-105505077-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.689, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-05969227-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.02.06 18:14:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.06 18:14:44 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

**Jardiance®
Empagliflozina**

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina 25 mg

D-Glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahidro-3-furanil]oxi]fenil]metil]fenil]-, (1S) (= empagliflozina)

Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® c.s.

Empagliflozina 10 mg

D-Glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahidro-3-furanil]oxi]fenil]metil]fenil]-, (1S) (= empagliflozina)

Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® c.s.

ACCION TERAPEUTICA: Hipoglucemiante. Inhibidor de SGLT2

CÓDIGO ATC: A10BK03.

INDICACIONES:

JARDIANCE está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para la mejora del control glucémico en adultos, como:

Monoterapia

Cuando solo con dieta y actividad física no se obtenga un control glucémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considere inapropiado por motivos de intolerancia.

Tratamiento complementario combinado

Combinado con otros medicamentos hipoglucemiantes, entre ellos la insulina, cuando con estos, junto con una dieta y actividad física, no se obtiene un control glucémico adecuado

Prevención de eventos cardiovasculares

JARDIANCE está indicado como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular y
- muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

ACCION FARMACOLOGICA:

La empagliflozina es un inhibidor competitivo selectivo, reversible, altamente potente (IC50 de 1,3 nmol) del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). La empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa, importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 es altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa proveniente del filtrado glomerular y la devuelve a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

La empagliflozina mejora el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2, al reducir la reabsorción renal de la glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucorético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia lleva a un exceso de eliminación de glucosa en la orina.

En pacientes con diabetes tipo 2, la eliminación urinaria de glucosa aumentaba inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y era continua durante el intervalo de dosificación de 24 horas. El aumento de la eliminación urinaria de glucosa se mantuvo al final del período de tratamiento de 4 semanas, en un promedio de aproximadamente 78 g/día. El aumento de la eliminación urinaria de glucosa derivó en una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en los pacientes con diabetes tipo 2.

La empagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, y ello contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluido el modelo de evaluación de la homeostasis- β (HOMA- β). Además, la eliminación urinaria de glucosa desencadena una pérdida de calorías, que se asocia con una pérdida de grasa corporal y con una reducción del peso corporal. La glucosuria observada con empagliflozina está acompañada de una leve diuresis, que puede contribuir a una reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

Ensayos clínicos

En 15 estudios clínicos doble ciego, comparativos con placebo y controlados con tratamiento activo, fueron tratados un total de 17331 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 9076 pacientes recibieron empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4603 pacientes; empagliflozina 25 mg: 5567 pacientes). En cuatro de los estudios la duración del tratamiento fue de 24 semanas; en extensiones de estos y otros estudios los pacientes fueron expuestos a la empagliflozina durante un período de hasta 102 semanas.

Con el tratamiento con empagliflozina como monoterapia y combinada con metformina, pioglitazona, una sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina, se obtuvieron mejoras clínicamente relevantes en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas (GPA), el peso corporal y la presión arterial sistólica y diastólica. Con la administración de empagliflozina 25 mg, un mayor porcentaje de pacientes lograron el objetivo de alcanzar una HbA1c de menos del 7% y una menor cantidad de pacientes requirieron un rescate glucémico, en comparación con lo observado con empagliflozina 10 mg y placebo. Una HbA1c inicial más alta fue asociada con una mayor reducción de la HbA1c.

Monoterapia

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de empagliflozina como monoterapia en un estudio doble ciego, comparativo con placebo y comparativo con tratamiento activo, de 24 semanas de duración, llevado a cabo en pacientes sin tratamiento farmacológico previo. Con el tratamiento con empagliflozina se obtuvo una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) de la HbA1c, en comparación con lo observado con placebo (tabla 1), y una disminución clínicamente significativa de la GPA.

En un análisis previamente especificado de los pacientes ($N = 201$) con una HbA1c $\geq 8,5\%$ inicial, el tratamiento mostró una reducción de la HbA1c inicial de $-1,44\%$ para empagliflozina 10 mg, de $-1,43\%$ para empagliflozina 25 mg, de $-1,04\%$ para sitagliptina y un aumento de $0,01\%$ para placebo. En la extensión doble ciego, comparativa con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c, del peso corporal y de la presión arterial se mantuvieron hasta la semana 52.

Tabla 1 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF) ¹ de JARDIANCE (empagliflozina) como monoterapia (Conjunto de Análisis Total)

JARDIANCE® como monoterapia	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Sitagliptina 100 mg
N	228	224	224	223
HbA1C (%)				
Nivel basal (media)	7,91	7,87	7,86	7,85
Cambio respecto del nivel basal ²	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferencia respecto del placebo ² (IC del 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
N	226	223	223	223
GPA (mg/dL) [mmol/L]⁴				
Nivel basal (media)	154,7 [8,59]	152,8 [8,48]	152,6 [8,47]	147,1 [8,17]
Cambio respecto del nivel basal ²	11,8 [0,65]	-19,4 [-1,08]	-24,5 [-1,36]	-6,9 [-0,38]
Diferencia respecto del placebo ² (IC del 95%)		-31,2 (-36,6, -25,8) [-1,73 (-2,03, -1,43)]	-36,2 (-41,7, -30,8) [-2,01 (-2,31, -1,71)]	-18,7 (-24,2, -13,2) [-1,04 (-1,34, -0,73)]
N	228	224	224	223
Peso corporal (kg)				
Nivel basal (media)	78,23	78,35	77,80	79,31
Cambio respecto del nivel basal ²	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (0,04, 1,00) ⁴
N	228	224	224	223
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%⁵	4,4	22,8	29,0	6,3
N	228	224	224	223
PAS (mmHg)³				
Nivel basal (media)	130,4	133,0	129,9	132,5
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ⁴

¹Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF)

²Media ajustada en función del valor basal y la estratificación

³Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico o al rescate antihipertensivo) (LOCF)

⁴ Intervalo de confianza (IC) del 95%.

⁵No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

*Valor de p<0,0001

*Tratamiento combinado**Empagliflozina como complemento de metformina, sulfonilurea, pioglitazona*

La empagliflozina como complemento de la metformina, de la metformina y de una sulfonilurea, o de la pioglitazona con o sin metformina mostró reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en la HbA1c y el peso corporal, en comparación con lo observado con placebo (tabla 2). Además, se observó una reducción clínicamente significativa en la GPA y en la presión arterial sistólica y diastólica, en comparación con el placebo.

En la extensión doble ciego comparativa con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,62% para empagliflozina 10 mg, de -0,74% para empagliflozina 25 mg y de -0,01% para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -2,39 kg para empagliflozina 10 mg, de -2,65 kg para empagliflozina 25 mg y de -0,46 kg para placebo) y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -5,2 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -4,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y de 0,8 mmHg para placebo, PAD: cambio respecto del nivel basal de -2,5 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg y de -0,5 mmHg para placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

Tabla 2 Resultados de la eficacia de los estudios comparativos con placebo, de 24 semanas de duración^a

JARDIANCE® como tratamiento complementario de un régimen de metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	7,90	7,94	7,86
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	216	213
GPA (mg/dL) [mmol/L]²			
Nivel basal (media)	156,0 [8,66]	154,6 [8,58]	149,4 [8,29]
Cambio respecto del nivel basal ¹	6,4 [0,35]	-20,0 [-1,11]	-22,3 [-1,24]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-26,4 (-31,3, -21,6) [-1,47 (-1,74, -1,20)]	-28,7 (-33,6, -23,8) [-1,59 (-1,86, -1,32)]
N	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	79,73	81,59	82,21
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%²	4,8	21,2	23,0
N	207	217	213
PAS (mmHg)²			
Nivel basal (media)	128,6	129,6	130,0
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

¹Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

²No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios

³Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF)

* Valor p <0,0001



Tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

Se realizó un estudio de diseño factorial de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes sin tratamiento previo. El tratamiento combinado de empagliflozina y metformina (5 mg y 500 mg; 5 mg y 1000 mg; 12,5 mg y 500 mg, y 12,5 mg y 1000 mg dos veces al día) produjo mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y condujo a reducciones significativamente mayores en la GPA y el peso corporal en comparación con los componentes individuales. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina combinada con metformina logró un valor objetivo de HbA1c de $< 7\%$ en comparación con los componentes individuales (Tablas 3 y 4).

Tabla 3 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC)² del tratamiento combinado de empagliflozina 10 mg y metformina en comparación con los componentes individuales

	Empagliflozina 10 mg +metformina 1000 mg ^a	Empagliflozina 10 mg +metformina 2000 mg ^a	Empagliflozina 10 mg (qd)	Metformina 1000 mg ^a	Metformina 2000 mg ^a
N	161	167	169	167	162
HbA1c (%)					
Nivel basal (media)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Cambio respecto del nivel basal ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	153	161	159	166	159
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%					
	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
N	161	166	168	165	164
GPA (mg/dL) [mmol/L]					
Nivel basal (media)	165,9 [9,2]	163,7 [9,1]	170,0 [9,4]	172,6 [9,6]	169,0 [9,4]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-45,5 [-2,5]	-47,8 [-2,7]	-32,9 [-1,8]	-17,2 [-1,0]	-32,1 [-1,8]
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-12,6** (-19,1, -6,0) ^b [-0,7 (-1,1, -0,3)]	-14,8** (-21,4, -8,2) ^b [-0,8 (-1,2, -0,5)]			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-28,2** (-35,0, -21,5) ^b [-1,6 (-1,9, -1,2)]	-15,6** (-22,3, -8,9) ^b [-0,9 (-1,2, -0,5)]			
N	161	165	168	166	162
Peso corporal (kg)					
Nivel basal (media)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

^a Administradas en dos dosis iguales por día.

^b Población de análisis total (casos observados) utilizando el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó tratamiento, función renal, región, visita, visita por tratamiento, y nivel basal de HbA1c; la GPA incluyó además el nivel basal de GPA; el peso incluyó además el nivel basal del peso.

¹ Media ajustada en función del valor basal.

² Los análisis se realizaron para el conjunto de análisis total (FAS) utilizando el enfoque de casos observados (OC).

* Valor $p \leq 0,0062$ para HbA1c;

** Análisis exploratorio: valor $p \leq 0,0002$ para GPA y valor $p < 0,0001$ para peso corporal

Tabla 4 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC)² del tratamiento combinado de empagliflozina 25 mg y metformina en comparación con los componentes individuales como monoterapia

	Empagliflozina 25 mg +metformina 1000 mg ^a	Empagliflozina 25 mg +metformina 2000 mg ^a	Empagliflozina 25 mg qd	Metformina 1000 mg ^a	Metformina 2000 mg ^a
N	165	169	163	167	162
HbA1c (%)					
Nivel basal (media)	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	159	163	158	166	159
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
N	163	167	163	165	164
GPA (mg/dL) [mmol/L]					
Nivel basal (media)	171,2 [9,5]	167,9 [9,3]	176,9 [9,8]	172,6 [9,6]	169,0 [9,4]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-44,0 [-2,4]	-51,0 [-2,8]	-28,0 [-1,6]	-17,2 [-1,0]	-32,1 [-1,8]
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-16,0** (-22,8, -9,2) ^b [-0,9 (-1,3, -0,5)]	-23,0** (-29,7, -16,3) ^b [-1,3 (-1,6, -0,9)]			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-26,7** (-33,5, -20,0) ^b [-1,5 (-1,9, -1,1)]	-18,8** (-25,5, -12,2) ^b -1,0 (-1,4, -0,7)]			
N	165	167	162	166	162
Peso corporal (kg)					
Nivel basal (media)	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b			

^a Administradas en dos dosis iguales por día.

^b Población de análisis total (casos observados) utilizando el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó tratamiento, función renal, región, visita, visita por tratamiento, y nivel basal de HbA1c; la GPA incluyó además el nivel basal de GPA; el peso incluyó además el nivel basal del peso.

¹ Media ajustada en función del valor basal.

² Los análisis se realizaron para el conjunto de análisis total utilizando el enfoque de casos observados (OC).

* Valor p<0,0056 para HbA1c

** Análisis exploratorio: valor p<0,0001 para GPA y valor p<0,0001 para peso corporal

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea
Se realizó un estudio doble ciego comparativo con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. El tratamiento con JARDIANCE® condujo a mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de GPA y presión arterial en comparación con el placebo (Tabla 5).

En la extensión doble ciego comparativa con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,74% para empagliflozina 10 mg, de -0,72% para empagliflozina 25 mg y de -0,03% para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -2,44 kg para empagliflozina 10 mg, de -2,28 kg para empagliflozina 25 mg y de -0,63 kg para placebo) y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -3,8 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -3,7 mmHg para empagliflozina 25 mg y de -1,6 mmHg para placebo, PAD: cambio respecto del nivel basal de -2,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -2,3 mmHg para empagliflozina 25 mg y de -1,4 mmHg para placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

**Tabla 5 Resultados de un estudio comparativo con placebo de 24 semanas (LOCF)³
de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de
metformina y una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total)**

JARDIANCE® como tratamiento complementario de un régimen de metformina y una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	8,15	8,07	8,10
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	224	225	215
GPA (mg/dL) [mmol/L]²			
Nivel basal (media)	151,7 [8,42]	151,0 [8,38]	156,5 [8,68]
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,5 [0,31]	-23,3 [-1,29]	-23,3 [-1,29]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-28,8 (-34,2, -23,4) [-1,60 (-1,90, -1,30)]	-28,8 (-34,3, -23,3) [-1,60 (-1,90, -1,29)]
N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	76,23	77,08	77,50
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%²	5,8	27,6	23,6
N	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Nivel basal (media)	128,8	128,7	129,3
Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

² No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

³ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF)

* Valor p <0,0001

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de pioglitazona (+/- metformina)

La eficacia y la seguridad de la empagliflozina se evaluaron en un estudio doble ciego comparativo con placebo de 24 semanas de duración en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con un régimen de una combinación de metformina y pioglitazona o de pioglitazona sola. La empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis ≥30 mg) con o sin metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c, la GPA y el peso corporal, y a reducciones clínicamente significativas en la presión arterial en comparación con el placebo (Tabla 6).

En la extensión doble ciego comparativa con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,61% para empagliflozina 10 mg, de -0,70% para empagliflozina 25 mg y de -0,01% para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, de -1,21 kg para empagliflozina 25 mg y de +0,50 kg para

placebo) y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -3,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y de +0,3 mmHg para placebo, PAD: cambio respecto del nivel basal de -1,3 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg y de +0,2 mmHg para placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

Tabla 6 Resultados de un estudio comparativo con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de JARDIANCE® como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona con o sin metformina (Conjunto de Análisis Total)

Tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	8,16	8,07	8,06
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%²	7,7	23,8	30,0
N	165	163	168
GPA (mg/dL) [mmol/L]			
Nivel basal (media)	151,93 [8,43]	152,0 [8,44]	151,86 [8,43]
Cambio respecto del nivel basal ¹	6,47 [0,37]	-17,0 [-0,94]	-21,99 [-1,23]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-23,5* (-31,8, -15,1) [-1,32 (-1,72, -0,91)]	-28,46* (-36,7, -20,2) [-1,61 (-2,01, -1,21)]
N	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	78,1	77,97	78,93
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%³	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
PAS (mmHg)²			
Nivel basal (media)	125,7	126,5	125,9
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

²No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

³Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

* Valor p <0,0001.

Empagliflozina y linagliptina en pacientes sin tratamiento previo

Luego de 24 semanas de tratamiento, un régimen de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg en pacientes sin tratamiento previo brindó una mejoría estadísticamente significativa en términos de A1C en comparación con linagliptina 5 mg, pero no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la Dosis Fija Combinada (FDC, *Fix Dose Combination*) de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y empagliflozina 25 mg (Tabla 7). En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindaron mejorías estadísticamente relevantes en lo que respecta al peso corporal. Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina/linagliptina, se observó una reducción de la PAS y de la PAD, -2,9/-1,1 mmHg (no especific. versus linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y -3,6/-0,7 mmHg ($p < 0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. El uso de terapia de rescate se produjo en 2 (1,5%) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y en 1 (0,7%) paciente tratado con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg en comparación con 11 (8,3%) pacientes tratados con linagliptina 5 mg, 1 (0,8%) paciente tratado con empagliflozina 25 mg y 4 (3,0%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. Se observaron reducciones clínicamente significativas en los valores de HbA1c (Tabla 9) y de PAS en la semana 52, -2,0 mmHg (no especific. versus linagliptina 5 mg) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y -1,7 mmHg (no especific. versus linagliptina 5 mg) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Tabla 7 Resultados de un estudio de 24 y 52 semanas (LOCF)¹ aleatorizado, doble ciego, controlado, de empagliflozina y linagliptina como combinación de dosis fija en pacientes sin tratamiento previo

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración principal: HbA1c [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Media ajustada(SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	--	--	--
Valor p	0,1785	no evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	--	--	--
Valor p	<0,0001	no evaluado	--	--	--
HbA1c [%] - 52 semanas⁴					
Media basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 52 ¹	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada (SE)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada (SE)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: GPA [mg/dL] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	--	--	--
IC del 95,0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	--	--	--
IC del 95,0%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: peso corporal [kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,3}	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	--	--	--
IC del 95,0%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: pacientes con HbA1c <7,0% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes, N (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Con HbA1c <7,0% en la Semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparación ² vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Cociente de probabilidades (OR)	1,893	2,961	--	--	--
IC del 95,0%	1,095, 3,274	1,697, 5,169	--	--	--



	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Comparación ⁵ vs. lina 5 mg					
Cociente de probabilidades	3,065	4,303	--	--	--
IC del 95,0%	1,768, 5,314	2,462, 7,522	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--

¹ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

² Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

³ El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA1c, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (LOCF). Las comparaciones frente a empa fueron de naturaleza exploratoria, y no forman parte de las pruebas jerárquicas (empa 25 mg / lina 5 mg vs. empa 25 mg: media ajustada 0,19 (CI del 95% -0,65, 1,03) kg; empa 10 mg / lina 5 mg vs. empa 10 mg: 0,07 (0,91, 0,77) kg).

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios. La especificación "no evaluado" significa que falló la prueba jerárquica previa en la secuencia confirmatoria, por lo que no se realizó la prueba posterior.

⁵ La regresión logística incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica y tratamiento; sobre la base del FAS (NCF), pacientes con valores de HbA1c de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,9% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, no especific. versus empagliflozina 25 mg) y del -2,0% a las 52 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,05$ versus empagliflozina 25 mg) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg fue -1,9% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,05$ versus empagliflozina 10 mg) y -2,0% a las 52 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,05$ versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina, el tratamiento durante 24 semanas con cualquiera de las dos dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindó mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de HbA1c y GPA en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con empagliflozina 10 o 25 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindaron mejorías estadísticamente significativas en términos de peso corporal.

Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ y tratados con la FDC de empagliflozina/linagliptina logró un valor objetivo de HbA1c de $< 7\%$ en comparación con los componentes individuales (Tabla 8).

Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina/linagliptina, tanto la PAS como la PAD evidenciaron una disminución, que fue de -5,6/-3,6 mmHg ($p < 0,001$ versus linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y de -4,1/-2,6 mmHg ($p < 0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. Se observaron reducciones clínicamente significativas en los valores de HbA1c (Tabla 8) y en la PAS y la PAD en la semana 52, de -3,8/-1,6 mmHg ($p < 0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y de -3,1/-1,6 mmHg ($p < 0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Después de 24 semanas, se observó el uso de terapia de rescate en 1 (0,7%) paciente tratado con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, y en 3 (2,2%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, en comparación con 4 (3,1%) pacientes tratados con linagliptina 5 mg y 6

(4,3%) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y 1 (0,7%) paciente tratado con empagliflozina 10 mg.

Tabla 8 Resultados de un estudio de 24 y 52 semanas (LOCF)¹ aleatorizado, doble ciego, controlado, de empagliflozina y linagliptina administradas como combinación de dosis fija como tratamiento complementario en pacientes con un control inadecuado con un régimen de metformina

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración principal: HbA1c [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
HbA1c [%] - 52 semanas⁴					
Media basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 52 ^{1,2}	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: GPA [mg/dL] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	133	134	139	136	127
Media basal (SE)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	--	--	--
IC del 95,0%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	--	--	--
Valor p	<0,0001	0,0015	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	--	--	--
IC del 95,0%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: peso corporal [kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (SE)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2,3}	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	-2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	--	--	--
IC del 95,0%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: pacientes con HbA1c <7,0% - 24 semanas					



Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Cantidad de pacientes, N (%)	123 (100,0)	128 (100,0)	132 (100,0)	125 (100,0)	119 (100,0)
Con HbA1c <7,0% en la Semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparación ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Cociente de probabilidades	4,191	4,500	--	--	--
IC del 95,0%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparación ⁵ vs. lina 5 mg					
Cociente de probabilidades	3,495	2,795	--	--	--
IC del 95,0%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	--	--	--
Valor p	<0,0001	0,0005	--	--	--

¹ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

² Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

³ El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA1c, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (LOCF). Las comparaciones frente a empagliflozina fueron de naturaleza exploratoria, y no forman parte de las pruebas jerárquicas (empa 25 / lina 5 vs. empa 25: media ajustada 0,19 (IC del 95% -0,65, 1,03) kg; empa 10 / lina 5 vs. empa 10: -0,07 (-0,91, 0,77) kg).

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

⁵ La regresión logística incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento; sobre la base del FAS (NCF), pacientes con valores de HbA1c de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,8% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,001$ versus empagliflozina 25 mg) y del -1,8% a las 52 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,05$ versus empagliflozina 25 mg) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg fue -1,6% a las 24 semanas ($p < 0,01$ versus linagliptina 5 mg, no especific. versus empagliflozina 10 mg) y -1,5% a las 52 semanas ($p < 0,01$ versus linagliptina 5 mg, no especific. versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina vs. placebo en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina, el tratamiento durante 24 semanas con ambas dosis (10 mg y 25 mg) de empagliflozina brindó mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de HbA1c, GPA y peso corporal en comparación con el placebo (tratamiento de base de linagliptina 5 mg). Una cantidad mayor y estadísticamente significativa de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina logró un valor objetivo de HbA1c de $< 7\%$ en comparación con el placebo (tratamiento de base de linagliptina 5 mg) (Tabla 9). Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina, tanto la PAS como la PAD evidenciaron una disminución, que fue de -2,6/-1,1 mmHg (no especific. versus placebo para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y de -1,3/-0,1 mmHg (no especific. versus placebo para PAS y PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Después de 24 semanas, se observó el uso de terapia de rescate en 4 (3,6%) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, y en 2 (1,8%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, en comparación con 13 (12,0%) pacientes tratados con placebo (tratamiento de base de linagliptina 5 mg).

Tabla 9 Parámetros de eficacia con los que se comparó la empagliflozina frente al placebo como tratamiento complementario en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina 5 mg.

	Metformina + Linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg ¹	Empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA1c (%) - 24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media)	7,97	7,97	7,96
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparación vs. Placebo (media ajustada) (IC del 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
GPA (mmol/L) - 24 semanas³			
N	109	109	106
Nivel basal (media)	9,32	9,44	9,04
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-1,46	-1,75	0,34
Comparación vs. Placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,80 (-2,31, -1,28) p<0,0001	-2,09 (-2,61, -1,57) p<0,0001	
Peso corporal-24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media) en kg	88,4	84,4	82,3
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparación vs. Placebo (media ajustada) (IC del 95%) ¹	-2,8 (3,5, 2,1) p<0,0001	-2,2 (2,9, 1,5) p<0,0001	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7% - 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) que logran un valor de A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparación vs. Placebo (Cociente de probabilidades) (IC del 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Los pacientes aleatorizados al grupo de empagliflozina 10 mg estaban recibiendo empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg o empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg con tratamiento de base de metformina.

² Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo recibían el placebo más linagliptina 5 mg con tratamiento de base de metformina.

³ El modelo MMRM incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica, visita, tratamiento, e interacción visita por tratamiento, sobre la base del FAS (OC). Para los valores de GPA, también se incluye el valor basal de GPA. Para el valor del peso, también se incluye el valor basal del peso.

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

⁵ La regresión logística incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (NCF); basado en pacientes con valores de HbA1c de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,3% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus placebo [tratamiento de base de linagliptina 5 mg]) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg del -1,3% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus placebo [tratamiento de base de linagliptina 5 mg]).

Datos de 2 años de empagliflozina como tratamiento complementario de la metformina en comparación con la glimepirida

En un estudio en el que se comparó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 25 mg frente a la glimepirida (4 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina, el tratamiento con un régimen diario de empagliflozina 25 mg condujo a una reducción superior en los valores de HbA1c, y a una reducción clínicamente significativa en los valores de GPA, en comparación con la glimepirida (Tabla 10). La empagliflozina 25 mg en un régimen diario condujo a una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, la presión arterial sistólica y diastólica (cambio respecto del nivel basal en la PAD de -1,8 mmHg para empagliflozina y de +0,9 mmHg para glimepirida, $p < 0,0001$).

El tratamiento con empagliflozina 25 mg una vez al día condujo a una proporción significativamente menor desde el punto de vista estadístico de pacientes con eventos hipoglucémicos en comparación con la glimepirida (2,5% para empagliflozina 25 mg, 24,2% para glimepirida, $p < 0,0001$).

Tabla 10 Resultados obtenidos a las 104 semanas (LOCF)⁴ en un estudio con tratamiento activo en el que se comparó la empagliflozina frente a la glimepirida como tratamiento complementario a un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina en comparación con la glimepirida	Empagliflozina 25 mg	Glimepirida (hasta 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
Nivel basal (media)	7,92	7,92
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,66	-0,55
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC del 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%²	33,6	30,9
N		
GPA (mg/dL) [mmol/L]²		
Nivel basal (media)	150,00	149,82
Cambio respecto del nivel basal ¹	-15,36	-2,98
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC del 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	
N	765	780
Peso corporal (kg)		
Nivel basal (media)	82,52	83,03
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,12	1,34
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC del 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%²	27,5	3,8
N	765	780
PAS (mmHg)³		
Nivel basal (media)	133,4	133,5
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	2,5
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC del 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

² No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

³ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico o al rescate antihipertensivo) (LOCF).

⁴ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

* Valor p <0,0001 para no inferioridad, y valor p = 0,0153 para superioridad.

** Valor p <0,0001.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina MDI y metformina

La eficacia y la seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de dosis diarias múltiples de insulina (*multiple daily insulin*, MDI) con o sin administración de una terapia concomitante de metformina (el 71,0% de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 52 semanas de duración. Durante las primeras 18 semanas y las últimas 12 semanas, la dosis de insulina debía mantenerse estable, pero se ajustó para lograr niveles de glucosa preprandial

<100 mg/dL [5,5 mmol/L] y niveles de glucosa posprandial <140 mg/dL [7,8 mmol/L] entre las Semanas 19 y 40.

En la Semana 18, la empagliflozina brindó una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA_{1c} en comparación con el placebo (Tabla 11). Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} ≥7,0% (19,5% de los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y 31,0% de los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg) lograron un valor objetivo de HbA_{1c} de <7% en comparación con el placebo (15,1%).

En la Semana 52, el tratamiento con empagliflozina condujo a un descenso estadísticamente significativo en los valores de HbA_{1c} y de la reducción de la necesidad de insulina en comparación con el placebo y a una reducción en los valores de GPA (cambio respecto del nivel basal de -0,3 mg/dL [-0,02 mmol/L] para el placebo, -19,7 mg/dL [-1,09 mmol/L] para empagliflozina 10 mg, y -23,7 mg/dL [-1,31 mmol/L] para empagliflozina 25 mg), peso corporal y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -2,6 mmHg para el placebo, -3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg y -4,0 mmHg para empagliflozina 25 mg, PAD: cambio respecto del nivel basal de -1,0 mmHg para el placebo, -1,4 mmHg para empagliflozina 10 mg y -2,6 mmHg para empagliflozina 25 mg).

Tabla 11 Resultados obtenidos a las 18 y 52 (LOCF)⁵ semanas en un estudio comparativo con placebo de empagliflozina como tratamiento complementario de dosis diarias múltiples de insulina con metformina²

Empagliflozina como complemento del tratamiento con insulina + metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	188	186	189
HbA_{1c} (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,33	8,39	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA_{1c} (%) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	8,25	8,40	8,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacientes (%) que lograron valores de HbA_{1c} <7% con un valor basal de HbA_{1c} ≥7% en la semana 52⁴			
N	188	186	189
GPA (mg/dL) [mmol/L] en la semana 52⁶			
Nivel basal (media)	151,6 [8,41]	159,1 [8,83]	150,3 [8,34]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,3 [-0,02]	-19,7 [-1,09]	-23,7 [-1,31]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-19,3 (-27,9, -10,8) [-1,07 (-1,55, -0,6)]	-23,4 (-31,8, -14,9) [-1,30 (-1,77, -0,83)]
N	115	118	117
Dosis de insulina (UI/día) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	89,94	88,57	90,38
Cambio respecto del nivel basal ¹	10,16	1,33	-1,06

Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Peso corporal (kg) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	96,34	96,47	95,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
N	188	186	189
PAS (mmHg)⁶			
Nivel basal (media)	132,6	134,2	132,9
Cambio respecto del nivel basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferencia respecto del placebo ^{1,4} (IC del 95%)		-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4 (-3,7, 0,8)

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

² Semana 18: FAS (*Full Analysis Set*; Conjunto de Análisis Total); semana 52: PPS (*Per-Protocol Set*; Conjunto por Protocolo) - Pacientes que Completaron - 52

³ Semana 19-40: régimen de tratamiento orientado al objetivo para el ajuste de la dosis de insulina para lograr los niveles objetivo de glucosa predefinidos (preprandial <100 mg/dL (5,5 mmol/L), posprandial <140 mg/dL (7,8 mmol/L))

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

⁵ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

⁶ Semana 52: FAS

* Valor p <0,0001.

** Valor p <0,005.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal

La eficacia y la seguridad de la empagliflozina (10 mg o 25 mg) como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin administración de una terapia concomitante de metformina y/o una sulfonilurea se evaluaron en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 78 semanas de duración. Durante las 18 semanas iniciales, la dosis de insulina debía mantenerse estable, pero se ajustó para lograr un valor de GPA <110 mg/dL en las 60 semanas siguientes.

En la Semana 18, la empagliflozina (10 mg o 25 mg) brindó una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c en comparación con el placebo. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ logró un valor objetivo de HbA1c de <7% en comparación con el placebo. A las 78 semanas, la empagliflozina brindaba una reducción estadísticamente significativa de los valores de HbA1c y una reducción de la necesidad de insulina en comparación con el placebo (Tabla 12).

En la Semana 78, la empagliflozina brindó una reducción en los valores de GPA de -10,51 mg/dL [-0,58 mmol/L] para empagliflozina 10 mg, de -17,43 mg/dL [-0,3 mmol/L] para empagliflozina 25 mg y de -5,48 mg/dL [-0,97 mmol/L] para el placebo), en el peso corporal (-2,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 kg para empagliflozina 25 mg y +1,16 kg para placebo, p<0,0001), en la presión arterial (PAS: -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,1 mmHg para placebo, PAD: -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,3 mmHg para placebo).

Tabla 12 Resultados obtenidos a las 18 y 78 semanas (LOCF) en un estudio comparativo con placebo de JARDIANCE® como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin metformina o una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Completo; Pacientes que Completaron)

Tratamiento complementario de un régimen de insulina basal +/- metformina o una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,10	8,26	8,34
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,56* (-0,78,-0,33)	-0,70* (-0,93,-0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) en la Semana 78			
Nivel basal (media)	8,09	8,27	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,46* (-0,73,-0,19)	-0,62* (-0,90,-0,34)
N	112	127	110
Dosis de insulina basal (UI/día) en la Semana 78			
Nivel basal (media)	47,84	45,13	48,43
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-6,66** (-11,56,-1,77)	-5,92** (-11,00,-0,85)

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

* Valor p <0,0001.

** Valor p <0,025.

Empagliflozina como complemento del tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

La eficacia y seguridad de empagliflozina como tratamiento complementario de los inhibidores de la DPP-4 más metformina, con o sin un antidiabético oral adicional, se evaluaron en 160 pacientes con riesgo cardiovascular alto. El tratamiento con empagliflozina durante 28 semanas redujo los niveles de HbA1c en comparación con el placebo (cambio respecto del nivel basal de -0,54% para empagliflozina 10 mg, de -0,52% para empagliflozina 25 mg y de -0,02% para placebo).

Pacientes con deterioro renal, datos de 52 semanas en un estudio comparativo con placebo

La eficacia y la seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen antidiabético se evaluaron en pacientes con deterioro renal leve y moderado en un estudio doble ciego comparativo con placebo de 52 semanas de duración.

El tratamiento con JARDIANCE® condujo a una reducción estadísticamente significativa de los valores de HbA1c y a una mejoría clínicamente significativa en la GPA (glucosa plasmática en ayunas), el peso corporal y la presión arterial en comparación con el placebo para la Semana 24 (Tabla 13). La mejoría en la HbA1c, la GPA, el peso corporal y la presión arterial se mantuvo hasta la Semana 52.

Tabla 13 Resultados obtenidos a las 24 semanas (LOCF) en un estudio comparativo con placebo de JARDIANCE® en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal (Conjunto de Análisis Total)

	Placebo	Empagliflozin a 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Placebo	Empagliflozina 25 mg
	TFGe ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73 m ²			TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Nivel basal (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c $< 7\%$ con un valor basal de HbA1c $\geq 7\%$²					
N	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
GPA (mg/dL) [mmol/L]²					
Nivel basal (media)	144,8 [8,04]	146,0 [8,10]	148,4 [8,24]	153,4 [7,98]	134,0 [7,92]
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,7 [0,31]	-13,9 [-0,77]	-18,1 [-1,00]	10,2 [0,56]	-9,3 [-0,51]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-19,6 (-29,2, -9,9) [-1,09 (-1,62, -0,55)]	-23,8 (-33,5, -14,0) [-1,32 (-1,86, -0,78)]		-19,4* (-27,2, -11,6) [-11,08 (-1,51, -0,64)]
N	95	98	97	187	187
Peso corporal (kg)²					
Nivel basal (media)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
PAS (mmHg)²					
Nivel basal (media)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

² No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento de pruebas secuencial para los criterios de valoración secundarios.

* p<0,0001.

Resultado cardiovascular

En el estudio doble ciego, comparativo con placebo, EMPA-REG OUTCOME®, se compararon dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg con placebo como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes con diabetes tipo 2 y uno o más factores de riesgo cardiovasculares (CV), incluidos la enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, los antecedentes de

infarto de miocardio (IM) y los antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV). El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta el primer evento en el compuesto de muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (Episodios Cardiovasculares Graves [MACE-3]). Se incluyeron criterios de valoración predeterminados adicionales para abordar los resultados clínicamente relevantes evaluados en forma exploratoria, entre los cuales se encuentran: muerte CV, el compuesto de insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte CV, mortalidad por todas las causas y el compuesto de nuevo caso o empeoramiento de nefropatía.

Se trató a un total de 7020 pacientes (empagliflozina 10 mg: 2345, empagliflozina 25 mg: 2342, placebo: 2333) y se realizó un seguimiento por una media de 3,1 años. El promedio de edad fue de 63 años y aproximadamente el 71,5% eran hombres. Al inicio, aproximadamente la mayoría de los pacientes recibían tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (81%), beta-bloqueantes (65%), diuréticos (43%), anticoagulantes (89%) y medicación hipolipemiante (81%). Aproximadamente el 74% de los pacientes recibían tratamiento con metformina al inicio, el 48% con insulina y el 43% con sulfonilurea. Aproximadamente la mitad de los pacientes (52,2%) tenían niveles promedio de TFGe de 60-90 mL/min/1,73 m², el 17,8% de 45-60 mL/min/1,73 m² y el 7,7% de 30-45 mL/min/1,73 m². El promedio de PAS fue de 136 mmHg, PAD 76 mmHg, lipoproteína de baja densidad (LDL) 86 mg/dL, lipoproteína de alta densidad (HDL) 44 mg/dL y el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) 175 mg/g al inicio.

Reducciones en el riesgo de muerte CV y mortalidad por todas las causas

JARDIANCE fue superior a placebo en la reducción del criterio de valoración primario compuesto de muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El efecto del tratamiento reflejó una reducción en la muerte CV sin cambios significativos en el IM no mortal o el accidente cerebrovascular no mortal. JARDIANCE también mejoró la sobrevida global, como resultado de una reducción en la muerte CV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la empagliflozina y placebo en la mortalidad no cardiovascular (Tabla 14).

Tabla 14: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, sus componentes y la mortalidad^a

	Placebo	Empagliflozina^b
N	2333	4687
Tiempo hasta el primer evento de muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valor p para superioridad		0,0382
Muerte cardiovascular N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49; 0,77)
Valor p		<0,0001
IM no mortal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70; 1,09)
Valor p		0,2189
Accidente cerebrovascular no mortal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92; 1,67)
Valor p		0,1638
Mortalidad por todas las causas N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57; 0,82)
Valor p		<0,0001
Mortalidad no CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60; 1,16)

^a Grupo tratado (GT), es decir, pacientes que habían recibido por lo menos una dosis de la medicación en estudio

^b Dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg

* Dado que los datos del estudio se incluyeron en un análisis interino, se aplicó un intervalo de confianza bilateral del 95,02% que correspondió a un valor p menor a 0,0498 para significancia.

Reducciones en el riesgo de insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte CV JARDIANCE es superior a placebo en la reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte CV u hospitalización por insuficiencia (Tabla 15).

Tabla 15: Efecto del tratamiento en la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (excluido el ACV mortal)^a

	Placebo	Empagliflozina ^b
N	2333	4687
Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte cardiovascular (excluido el ACV mortal) N (%)[*]	198 (8,5)	265 (5,7)
HR (IC 95%)		0,66 (0,55; 0,79)
Valor p		<0,0001
Insuficiencia cardíaca que requiere	95 (4,1)	126 (2,7)
HR (IC 95%)		0,65 (0,50; 0,85)
Valor p		0,0017
Muerte CV (excluido el ACV mortal) N (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
HR (IC 95%)		0,61 (0,48; 0,77)
Valor p		<0,0001

^a Grupo tratado (GT), es decir, pacientes que habían recibido por lo menos una dosis de la medicación en estudio.

^b Dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg

* Tiempo hasta el primer evento.

Enfermedad renal diabética

En la población del estudio EMPA-REG OUTCOME®, el riesgo de nuevos casos o empeoramiento de nefropatía (definidos como el comienzo de macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica e inicio de terapia de reemplazo renal [es decir, diálisis]) se redujo significativamente en el grupo de empagliflozina en comparación con placebo (Tabla 16).

Comparada con placebo, JARDIANCE también demostró una mayor presentación de normo o microalbuminuria sostenida en pacientes con macroalbuminuria al inicio (HR 1,82; IC 95%: 1,40; 2,37).

Tabla 16: Tiempo hasta el nuevo caso o empeoramiento de nefropatía^a

	Placebo	Empagliflozina (10 y 25 mg, combinados)
N	2061	4124
Nefropatía nueva o empeoramiento del cuadro N (%)	388 (18,8)	525 (12,7)
HR (IC del 95%)		0,61 (0,53; 0,70)
valor p		<0,0001
N	2323	4645

Duplicación del nivel sérico de creatinina** N (%)	60 (2,6)	70 (1,5)
HR (IC del 95%)		0,56 (0,39, 0,79)
valor p		0,0009
N	2033	4091
Nueva macroalbuminuria*** N (%)	330 (16,2)	459 (11,2)
HR (IC del 95%)		0,62 (0,54, 0,72)
valor p		<0,0001
N	2333	4687
Inicio de terapia de reemplazo renal continua N (%)	14 (0,6)	13 (0,3)
HR (IC del 95%)		0,45 (0,21, 0,97)
valor p		0,0409
N	2333	4687
Muerte por enfermedad renal N (%)****	0	3 (0,1)

* Pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio.

** Acompañado por un valor de TFG_e ≤45 mL/min/1,73m²

*** Relación albúmina urinaria-creatinina >300 mg/g

**** Puesto que la tasa tuvo un bajo nivel de eventos, no se calculó el valor de HR

El tratamiento con TFG_e y TFG_e preservado con empagliflozina aumentó durante el seguimiento de 4 semanas posterior al tratamiento. No obstante, el grupo de placebo demostró una leve reducción en la TFG_e durante el curso del estudio sin cambios adicionales durante el seguimiento de 4 semanas.

Estudio del QTc completo

En un estudio aleatorizado, comparativo con placebo, con comparador activo, de diseño cruzado en el que se evaluaron 30 sujetos sanos, no se observó prolongación del QTc con la dosis de 25 mg ni con la dosis de 200 mg de empagliflozina.

Glucosa plasmática en ayunas

En cuatro estudios comparativos con placebo, el tratamiento con empagliflozina como monoterapia o como complemento de un tratamiento con metformina, pioglitazona o metformina, más una sulfonilurea, mostró cambios promedios respecto del valor inicial de la GPA de -20,5 mg/dL [-1,14 mmol/L] para empagliflozina 10 mg y de -23,2 mg/dL [-1,29 mmol/L] para empagliflozina 25 mg, en comparación con lo observado con placebo (7,4 mg/dL [0,41 mmol/L]). Este efecto se observó después de 24 semanas y se mantuvo durante 76 semanas.

Glucosa posprandial a las 2 horas

El tratamiento con empagliflozina como complemento de metformina o de metformina y una sulfonilurea mostró una reducción clínicamente significativa de la glucosa posprandial a las 2 horas (prueba de tolerancia a la glucosa) a las 24 semanas (complemento de la metformina: placebo +5,9 mg/dL, empagliflozina 10 mg: -46,0 mg/dL, empagliflozina 25 mg: -44,6 mg/dL, complemento de metformina y una sulfonilurea: placebo -2,3 mg/dL, empagliflozina 10 mg: -35,7 mg/dL, empagliflozina 25 mg: -36,6 mg/dL).

Pacientes con un valor inicial de HbA1c alto, >10%

En un análisis conjunto, previamente especificado de tres estudios de fase 3, el tratamiento abierto con empagliflozina 25 mg, en pacientes con hiperglucemia grave (N = 184, HbA1c inicial promedio 11,15%) mostró una reducción clínicamente significativa de la HbA1c respecto del valor inicial de

3,27% a la semana 24; no se incluyeron los grupos de placebo ni de empagliflozina 10 mg en estos estudios.

Circunferencia de la cintura

El tratamiento con empagliflozina como monoterapia o como tratamiento complementario de un régimen de metformina, pioglitazona o metformina más una sulfonilurea condujo a una reducción sostenida de la circunferencia de la cintura, durante el lapso de duración de los estudios, con valores que se ubicaron dentro de un rango de -1,7 cm a -0,9 cm en el caso de la empagliflozina y de -0,5 cm a +0,2 cm para el placebo.

Peso corporal

En un análisis conjunto, previamente especificado de cuatro estudios comparativos con placebo, el tratamiento con empagliflozina mostró una reducción del peso corporal (-0,24 kg para placebo, -2,04 kg para empagliflozina 10 mg y -2,26 kg para empagliflozina 25 mg) en la semana 24, que se mantuvo hasta la semana 52 (-0,16 kg para placebo, -1,96 kg para empagliflozina 10 mg y -2,25 kg para empagliflozina 25 mg).

Presión arterial

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de empagliflozina en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 12 semanas de duración, llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 y presión arterial alta, que recibían diferentes tratamientos contra la diabetes y hasta 2 tratamientos contra la hipertensión. El tratamiento con empagliflozina, administrada una vez al día, mostró una mejora estadísticamente significativa en la HbA1c, y en la presión arterial sistólica y diastólica promedio de 24 horas, según lo determinado en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (tabla 17). Con el tratamiento con empagliflozina se observaron reducciones en la PAS y en la PAD, en posición sentada.

Tabla 17: Resultados de la eficacia en la semana 12, obtenidos en un estudio de empagliflozina, comparativo con placebo, llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 y presión arterial no controlada^a

	Placebo	JARDIANCE	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) en la semana 12¹			
Valor inicial (promedio)	7,90	7,87	7,92
Cambio respecto del valor inicial ²	0,03	-0,59	-0,62
Diferencia respecto del placebo ² (IC del 95%)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
PAS de 24 horas, en la semana 12³			
Valor inicial (promedio)	131,72	131,34	131,18
Cambio respecto del valor inicial ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto del placebo ⁴ (IC del 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
PAD de 24 horas, en la semana 12³			
Valor inicial (promedio)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto del valor inicial ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto del placebo ⁵ (IC del 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Grupo completo de análisis (GCA)

¹ LOCF, valores posteriores al tratamiento de rescate contra la diabetes, no considerados

² Media ajustada respecto de la HbA1c inicial, TFGe inicial, región geográfica y cantidad de medicamentos contra la hipertensión.

³ LOCF, valores posteriores al tratamiento de rescate contra la diabetes o al cambio del tratamiento de rescate contra la hipertensión, no considerados.

⁴ Media ajustada respecto de la PAS inicial, HbA1c inicial, TFGe inicial, región geográfica y cantidad de medicamentos contra la hipertensión.

⁵ Media ajustada respecto de la PAD inicial, HbA1c inicial, TFGe inicial, región geográfica y cantidad de medicamentos contra la hipertensión.

* valor p <0,0001

** valor p = 0,0008

En un análisis conjunto, previamente especificado de 4 estudios comparativos con placebo, el tratamiento con empagliflozina mostró una reducción de la presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozina 25 mg: -4,3 mmHg) en comparación con el placebo (-0,5 mmHg) y en la presión arterial diastólica (empagliflozina 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozina 25 mg: -2,0 mmHg)

en comparación con el placebo (-0,5 mmHg) en la semana 24, que se mantuvieron hasta la semana 52.

Parámetros de Laboratorio

Incremento del Hematocrito

En un análisis de seguridad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, n=13,402), los cambios promedio desde la línea de base en el hematocrito fueron de 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el -0,1% para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME[®], los valores de hematocrito volvieron hacia los valores basales después de un período de seguimiento de 30 días después de suspender el tratamiento.

Aumento de lípidos en suero

En un análisis de seguridad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, n=13,402), los aumentos promedio respecto al inicio para empagliflozina 10 mg y 25 mg versus placebo, respectivamente, fueron: colesterol total un 4,9% y 5,7% versus 3,5%; HDL-colesterol 3,3% y 3,6% frente a 0,4%; LDL-colesterol en un 9,5% y un 10,0% frente a 7,5% y triglicéridos 9,2% y 9,9% frente a 10,5%.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

La farmacocinética de empagliflozina ha sido ampliamente caracterizada en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral, la empagliflozina se absorbía rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaban en un t_{max} promedio de 1,5 horas después de la dosis. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas disminuían de una manera bifásica, con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. El AUC plasmático promedio en estado de equilibrio y la C_{max} fueron de 1870 nmol.h y de 259 nmol/L con empagliflozina 10 mg y de 4740 nmol.h y 687 nmol/L con empagliflozina 25 mg, administradas una vez al día. La exposición sistémica de empagliflozina aumentaba de una manera proporcional con la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de empagliflozina en dosis única y en estado de equilibrio fueron similares, lo que indicaba una farmacocinética lineal respecto al tiempo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

Con la administración de empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida altamente calórica, rica en grasas, se observó una exposición ligeramente inferior; el AUC disminuyó en aproximadamente un 16% y la C_{max} en aproximadamente el 37%, en comparación con la administración en ayunas. El efecto de los alimentos observado en la farmacocinética de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que puede ser administrada con o sin ingesta de alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución, en estado de equilibrio, fue estimado en 73,8 l, en función del análisis farmacocinético poblacional. Después de la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución de los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37% y la unión a las proteínas plasmáticas fue del 86%.

Biotransformación

No se detectaron metabolitos importantes de empagliflozina en el plasma humano y los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (2-, 3- y 6-O glucurónido). La exposición sistémica de cada metabolito fue menor del 10% del total del material relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* indicaban que la principal vía metabólica de la empagliflozina en seres humanos es la glucuronidación por la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal aparente de la empagliflozina se estimó en un valor de 12,4 h, y la depuración oral aparente fue de 10,6 L/h sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional. Las variabilidades intersujeto y residuales de la depuración oral de la empagliflozina fueron del 39,1% y del 35,8%, respectivamente. Con un régimen de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico de la empagliflozina se alcanzaron en la quinta dosis. En concordancia con su vida media, en el estado de equilibrio dinámico se observó una acumulación de hasta un 22%, con respecto al AUC plasmático. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a sujetos sanos, aproximadamente el 96% de la radioactividad relacionada con el fármaco fue eliminada en las heces (41%) o en la orina (54%). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco recuperada en las heces correspondía a fármaco original inalterado y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretada en la orina era fármaco original inalterado.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR: 60 - <90 mL/min/1,73 m²), moderada (eGFR: 30 - <60 mL/min/1,73 m²), severa (eGFR: <30 mL/min/1,73 m²) y en los pacientes con falla renal/enfermedad renal en estadio final, el valor de AUC de la empagliflozina se incrementó aproximadamente un 18%, un 20%, un 66% y un 48%, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los niveles plasmáticos pico de empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y en los sujetos con falla renal/enfermedad renal en estadio final en comparación con los pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos pico de empagliflozina fueron aproximadamente un 20% más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y severa en comparación con los sujetos con función renal normal. En concordancia con el estudio de fase I, el análisis de farmacocinética poblacional indicó que la depuración oral aparente de la empagliflozina se redujo con un descenso en el eGFR que condujo a un incremento en la exposición al fármaco. No se recomienda ningún ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base de los datos de farmacocinética observados.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia leve, moderada y grave de acuerdo con la clasificación Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina aumentó aproximadamente en un 23%, 47% y 75% y la C_{max} en aproximadamente un 4%, 23% y 48%, respectivamente, en comparación con lo observado en los sujetos con función hepática normal.

Índice de masa corporal

Según el análisis farmacocinético poblacional, el índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la empagliflozina. En este análisis, se determinó que el AUC era de un 5,82%; 10,4% y 17,3% menor en los sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m²,

respectivamente, en comparación con lo observado en los sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Género

No se requiere ningún ajuste de la posología en función del sexo. El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la empagliflozina en función de lo determinado mediante el análisis de farmacocinética poblacional.

Raza

No se requiere ningún ajuste de la posología en función de la raza. Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, se estimó que el AUC fue un 13,5% más alto en los pacientes asiáticos con un BMI de 25 kg/m² en comparación con los pacientes de raza no asiática con un BMI de 25 kg/m².

Pacientes geriátricos

La edad no tuvo ninguna repercusión clínicamente significativa sobre la farmacocinética de la empagliflozina en función de lo determinado mediante el análisis de farmacocinética poblacional.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la empagliflozina en pacientes pediátricos.

TOXICOLOGÍA

En estudios de toxicidad general efectuados en roedores y en perros, se observaron signos de toxicidad con exposiciones superiores o iguales a 10 veces la dosis clínica de 25 mg. La mayor parte de la toxicidad observada fue concordante con una farmacología secundaria relacionada con la pérdida de glucosa urinaria, y comprendió el descenso del peso corporal y la reducción de la grasa corporal, un mayor consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, descenso de los niveles séricos de glucosa y elevaciones en otros parámetros séricos que reflejan un aumento del metabolismo de las proteínas, gluconeogénesis y desequilibrios electrolíticos, cambios urinarios tales como poliuria y glucosuria, y cambios microscópicos en el riñón.

Carcinogénesis

La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en ratas hembra en dosis de hasta la dosis más alta, de 700 mg/kg/día, que corresponde a aproximadamente 72 y 182 veces la exposición clínica sobre la base del AUC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. En las ratas macho, se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas (hemangiomas) de los ganglios linfáticos mesentéricos relacionadas con el tratamiento con 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 42 y 105 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Estos tumores son frecuentes en las ratas y es improbable que este hallazgo sea de relevancia para los seres humanos. La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 62 y 158 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. La empagliflozina indujo tumores renales en los ratones machos con 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 45 y 113 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. El modo de acción para estos tumores es dependiente de la predisposición natural de los ratones macho a las patologías renales y a una

vía metabólica que no se refleja en los seres humanos. Los tumores renales observados en los ratones machos no se consideran relevantes para los seres humanos.

Genotoxicidad

La empagliflozina no es genotóxica.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios preclínicos indican que la empagliflozina atraviesa la barrera placentaria durante las últimas etapas de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que refiere al desarrollo embriológico temprano. Empagliflozina administrada durante el período de organogénesis no fue teratogena en dosis de hasta 300 mg/kg en las ratas ni en los conejos; dicho valor corresponde a aproximadamente 48 y 122 veces o 128 y 325 veces la dosis clínica de empagliflozina sobre la base de la exposición del AUC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis de empagliflozina que causaron toxicidad materna en las ratas también causaron malformaciones de huesos de extremidades curvados en exposiciones aproximadamente 155 y 393 veces más altas que la exposición asociada con la dosis clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis que causaron toxicidad materna en los conejos también ocasionaron un incremento de las pérdidas embriofetales en niveles de dosis aproximadamente 139 y 353 veces más altos que la exposición asociada con la dosis clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente.

En estudios de toxicidad pre- y posnatal realizados en ratas, se observó menor aumento de peso en las crías con exposiciones maternas equivalentes a aproximadamente 4 y 11 veces la exposición asociada con la dosis clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, en el que se administró empagliflozina desde el día 21 al día 90 posnatal, se observó dilatación pélvica y tubular renal mínima a leve y no adversa en ratas jóvenes sólo con la dosis de 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes luego de un período de recuperación sin el fármaco de 13 semanas.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día. JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos. LA DOSIS MAXIMA DIARIA ES DE 25 mg.

Cuando la empagliflozina se utilice en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con una TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² o una CrCl ≥ 30 mL/min.

No debería iniciarse el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe < 30 mL/min/1,73 m² o una CrCl < 30 mL/min.

No debería administrarse empagliflozina en pacientes con nefropatía terminal (ESRD) ni en pacientes en diálisis, dado que no se ha previsto que sea eficaz en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a la empagliflozina se ve aumentada en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste de la dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad y mayores, debería tenerse en cuenta el aumento del riesgo de depleción de volumen. En pacientes de 85 años de edad y mayores, no se recomienda iniciar un tratamiento con empagliflozina, debido a la limitada experiencia terapéutica.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese día.

Población pediátrica

La seguridad y efectividad de JARDIANCE en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese consultar la sección "Advertencias y precauciones especiales"), el uso de este producto está contraindicado.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:***Cetoacidosis diabética***

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades médicas graves y agudas. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez se haya estabilizado el estado del paciente. Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de

alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada "gangrena de Fournier"), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No debería iniciarse el tratamiento con JARDIANCE en pacientes con una TFGe <30 mL/min/1,73 m² o una CrCl <30 mL/min. Debería interrumpirse el tratamiento con empagliflozina cuando la TFGe sea menor de 30 mL/min/1,73 m² o la CrCl sea menor de 30 mL/min. No debería administrarse empagliflozina en pacientes con ESRD ni en pacientes en diálisis, dado que no se espera que sea eficaz en estos pacientes.

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal. Por consiguiente, se recomienda una evaluación de la función renal, llevada a cabo de la siguiente manera:

- Antes del inicio del tratamiento con empagliflozina y periódicamente durante el tratamiento, es decir, con una frecuencia mínima anual.
- Antes del inicio del tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal.

Lesión hepática

Se han informado casos de lesión hepática en el tratamiento con empagliflozina en los estudios clínicos llevados a cabo. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina.

Población geriátrica

El efecto de la empagliflozina en la eliminación urinaria de glucosa se asocia con una diuresis osmótica, lo que podría afectar el estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad y mayores pueden presentar un aumento del riesgo de depleción de volumen. Una mayor cantidad de estos pacientes tratados con empagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen en comparación con lo observado con placebo.

Es limitada la experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad y mayores. No se recomienda iniciar un tratamiento con empagliflozina en esta población.

Riesgo de hipovolemia

Basándose en el modo de acción de los inhibidores SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede llevar a un moderado descenso de la presión arterial. Por consiguiente, deberían tomarse los debidos recaudos en los pacientes en los que una caída de la presión arterial inducida por la empagliflozina podría representar un riesgo, como en el caso de los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento contra la hipertensión con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad y mayores.

Ante condiciones que podrían llevar a una pérdida de fluidos (como enfermedad gastrointestinal), se recomienda un cuidadoso monitoreo de la volemia (mediante exámenes físicos, mediciones de la presión arterial, análisis de laboratorio que incluyan los valores de hematocritos) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debería considerarse la interrupción temporaria del tratamiento con empagliflozina hasta la corrección de la pérdida de fluidos.

Infecciones urinarias

En un conjunto de estudios doble ciego, controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones urinarias informadas como eventos adversos fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y mayor en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg.

Se han informado casos posterior a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina.

Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que reciben JARDIANCE mostrarán un valor positivo de glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa poco frecuentes, la deficiencia de lactasa de Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Amputación de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. En el ensayo EMPAREG OUTCOME, en el 10,1 % de los pacientes se notificó insuficiencia cardíaca basal. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue coherente con la población total del ensayo.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de la tiazida y de los diuréticos del asa y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por consiguiente, puede requerirse una dosis menor de insulina o un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se administran combinados con empagliflozina.

Interferencia con la determinación de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el dosaje de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en la empagliflozina

Los datos obtenidos en análisis in vitro indican que la principal vía metabólica de la empagliflozina en seres humanos es la glucuronidación por uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de absorción humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, aunque no OAT1 ni OCT2. La empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, provocó un aumento del 26% en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina y un aumento del 53% en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

No se ha estudiado el efecto de la inducción de las UGT en la empagliflozina. Debido al potencial riesgo de una disminución de la eficacia, debería evitarse la administración conjunta con inductores de las enzimas UGT conocidos.

Un estudio de la interacción con gemfibrozil, un inhibidor in vitro de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró un aumento del 15% de la C_{max} y del 59% del AUC de empagliflozina después de la administración conjunta. Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 por la administración conjunta con rifampicina provocó un aumento del 75% de la C_{max} y del 35% del AUC de empagliflozina. Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La exposición a la empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta con verapamil, un inhibidor de la P-gp, lo que indica que la inhibición de la P-gp no tiene un efecto clínicamente relevante en la empagliflozina.

Los estudios de interacción llevados a cabo en voluntarios sanos indican que la farmacocinética de empagliflozina no se vio influenciada por la administración conjunta con metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efectos de la empagliflozina en otros medicamentos

Basándose en estudios in vitro, la empagliflozina no inhibe, desactiva ni induce las isoformas del CYP450. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Las interacciones medicamentosas que involucran a las principales isoformas del CYP450 y UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados de manera concomitante se consideran, por lo tanto, improbables.

La empagliflozina en dosis terapéuticas no inhibe la P-gp. Basándose en estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina cause interacciones con fármacos que sean sustratos de la P-gp. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la P-gp, con empagliflozina derivó en un aumento del 6% del AUC y del 14% de la C_{max} de digoxina. Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no inhibe a los transportadores de absorción humanos, como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, in vitro, en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, se consideran improbables las interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de absorción.

Los estudios de interacción llevados a cabo en voluntarios sanos indican que la empagliflozina no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, diuréticos y anticonceptivos orales.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios llevados a cabo en animales muestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la última etapa de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto del desarrollo embrionario temprano. Sin embargo, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo postnatal. Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de JARDIANCE durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos disponibles sobre la eliminación de la empagliflozina en la leche, en seres humanos. Los datos toxicológicos disponibles, obtenidos de animales, han demostrado la eliminación de la empagliflozina en leche. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/lactantes. No debería administrarse JARDIANCE durante la lactancia.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto en la fertilidad de seres humanos. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

Se debería aconsejar a los pacientes sobre la toma de medidas preventivas para evitar la hipoglucemia mientras conducen o utilizan maquinarias cuando JARDIANCE se administra en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina

REACCIONES ADVERSAS:

Un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron incluidos en estudios clínicos, con el fin de evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10.004 recibieron empagliflozina, tanto sola como combinada con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina. Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3% de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5% eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (adverse events, AE) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, fueron incluidos 3534 pacientes, de los cuales 1183 fueron tratados con placebo y 2351 con empagliflozina. La incidencia general de eventos adversos en los pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la observada con placebo. La reacción adversa informada con mayor frecuencia fue hipoglucemia, cuando se administraba conjuntamente con una sulfonilurea o con insulina (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas clasificadas por sistema y órgano y por términos preferentes del MedDRA, informadas en los pacientes que recibieron empagliflozina, en los estudios comparativos con placebo, se presentan en la siguiente tabla (tabla 18).

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), poco frecuente ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) o muy poco frecuente ($< 1/10000$) y desconocida (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Tabla 18: Reacciones adversas informadas en los estudios comparativos con placebo

Clasificación por sistema y órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales Infecciones urinarias ^a (Incluidas pielonefritis y urosepsis).	Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se administra con una sulfonilurea o insulina) ^a			Cetoacidosis ^b	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito (generalizado) Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria)			Angioedema.
<i>Trastornos vasculares</i>			Depleción de volumen ^a		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Aumento de la micción ^a	Dificultad para orinar		
<i>Trastornos generales y afecciones del sitio de</i>		Sed			
<i>Parámetros de laboratorio</i>		Incremento de lípidos en suero ^c	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento del Hematocrito ^c		

^a ver subsecciones siguientes para más información.

^b derivados de la experiencia posterior a la comercialización.

^c Ver sección de ensayos clínicos para información adicional.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

En los respectivos estudios, la frecuencia de la hipoglucemia dependía del tratamiento de base, y fue similar con empagliflozina y placebo como monoterapia, como complemento de la metformina y como complemento de la pioglitazona con o sin metformina, así como en el estudio EMPA-REG OUTCOME®. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administraba como complemento de la metformina y de una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1%; empagliflozina 25 mg: 11,5%; placebo: 8,4%), como complemento de la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5%; empagliflozina 25 mg: 28,4%; placebo: 20,6% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando la insulina no pudo ser ajustada; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1%; placebo 35,3% durante el estudio de 78 semanas) y como complemento de la insulina MDI con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 39,8%, empagliflozina 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando la insulina no pudo ser ajustada; empagliflozina 10 mg: 51,1%, empagliflozina 25 mg: 57,7%, placebo: 58% durante el estudio de 52 semanas).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren atención)

No se observó un aumento de la hipoglucemia grave con empagliflozina, en comparación con el placebo como monoterapia, complemento de la metformina, complemento de la metformina y de una sulfonilurea, como complemento de la pioglitazona con o sin metformina, ni en el estudio EMPA-REG OUTCOME®. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administraba como complemento de la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0%; empagliflozina 25 mg: 1,3%; placebo: 0% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando la insulina no pudo ser ajustada; empagliflozina 10 mg: 0%; empagliflozina 25 mg: 1,3%, placebo 0% durante el estudio de 78 semanas), y como complemento de la insulina MDI con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 1,6%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando la insulina no pudo ser ajustada y durante el estudio de 52 semanas).

Tabla 19 Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23_(met), 1245.23_(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9_(lina+met) y 1245.25 – TS¹)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina (1245.23_(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23_(met+SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Graves (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Graves (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	N = 110
Confirmados en total (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Graves (%)	0%	0%	0%
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9%	28%	27,6%
Graves (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dL o requirió asistencia

Grave: requirió asistencia

¹ Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

² La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

³ Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Se informaron moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales con una frecuencia mayor en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0%;

empagliflozina 25 mg: 3,9%) en comparación con el placebo (1,0%). Estas infecciones fueron informadas con una frecuencia mayor en mujeres tratadas con empagliflozina, en comparación con lo observado con placebo, y la diferencia en la frecuencia fue menos pronunciada en los hombres. Las infecciones genitales fueron de una intensidad leve o moderada.

Aumento de la micción

Se observaron frecuencias más altas del aumento de la micción (incluidos los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nicturia) en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5%; empagliflozina 25 mg: 3,3%) en comparación con el placebo (1,4%). El aumento de la micción fue mayormente de una intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue similar con placebo y con empagliflozina (<1%).

Infección urinaria

La frecuencia general de infecciones urinarias informadas como eventos adversos fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo (7,0% y 7,2%) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8%). De manera similar a lo observado con placebo, las infecciones urinarias fueron informadas con una frecuencia mayor con empagliflozina, en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones urinarias fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Se informaron infecciones urinarias con una frecuencia mayor en las mujeres tratadas con empagliflozina, en comparación con lo observado con placebo; no hubo diferencias en los pacientes hombres.

Depleción del volumen

La frecuencia general de depleción de volumen [incluidos los términos predefinidos disminución de la presión arterial (ambulatoria), disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6%; empagliflozina 25 mg: 0,4%) y placebo (0,3%). Se observó un aumento de la frecuencia de eventos de depleción de volumen en los pacientes de 75 años de edad y mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3%) o empagliflozina 25 mg (4,3%), en comparación con el placebo (2,1%).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%).

En los estudios doble ciego, controlados con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dL, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dL) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 mL/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 mL/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco.

SOBREDOSIFICACION

En estudios clínicos comparativos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis máxima diaria recomendada) administradas en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis máxima diaria recomendada) administradas en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron ninguna toxicidad. La empagliflozina aumentaba la eliminación urinaria de glucosa, lo que derivaba en un aumento del volumen de orina. El aumento del volumen de orina observado no dependía de la dosis y no es clínicamente significativo.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, el tratamiento debería iniciarse cuando fuera apropiado para el estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina por hemodiálisis.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 30, 60, 90, 100 y 120 comprimidos recubiertos. Siendo estos últimos dos para uso hospitalario exclusivo.

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, 55216 Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Argentina:

Importado por **BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel.: (011) 4704-8333

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57.689

Fecha de última revisión:

v.13

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-05969227- BOEHRINGER - Prospectos - Certificado N57689

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 14:19:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 14:19:11 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**Jardiance®
Empagliflozina**

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es JARDIANCE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar JARDIANCE
3. Cómo tomar JARDIANCE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de JARDIANCE
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es JARDIANCE y para qué se utiliza?

JARDIANCE contiene el principio activo empagliflozina, que actúa bloqueando una proteína en los riñones llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El SGLT2 evita que la glucosa se excrete por la orina absorbiendo glucosa en el torrente sanguíneo cuando la sangre se filtra en los riñones. Al bloquear esta proteína, el medicamento hace que la glucosa (el azúcar en sangre) se elimine a través de la orina, por lo que los niveles de glucosa en sangre, que están demasiado altos debido a la diabetes tipo 2, se reducen.

Su médico le ha recetado este medicamento para ayudar a reducir sus niveles de azúcar en sangre.

- JARDIANCE se utiliza para tratar la diabetes tipo 2 en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) que no pueden controlarse con dieta y ejercicio por sí solos.
- JARDIANCE puede utilizarse sin otros medicamentos en pacientes que no pueden tomar metformina (otro medicamento para tratar la diabetes).
- JARDIANCE también puede utilizarse con otros medicamentos. Puede tratarse de medicamentos administrados por vía oral o insulina administrada mediante una inyección.

Si usted tiene diabetes y un aumento en el riesgo de padecer problemas cardiovasculares, JARDIANCE puede utilizarse para reducir su riesgo de fallecer por problemas cardiovasculares y reducir su riesgo de ser hospitalizado por insuficiencia cardíaca.

Es importante que siga el plan de dieta y ejercicio que le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que procede de sus genes y de su estilo de vida. Si tiene diabetes tipo 2, su páncreas no produce suficiente insulina para controlar el nivel de glucosa en su sangre, y su cuerpo es incapaz de usar su propia insulina de forma eficaz. Esto da lugar a niveles altos de glucosa en su sangre, lo que puede ocasionar problemas médicos como enfermedades del corazón, enfermedades del riñón, ceguera y mala circulación en sus extremidades.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar JARDIANCE?

No tome JARDIANCE si es alérgico a la empagliflozina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar JARDIANCE:

- si tiene "diabetes tipo 1". Este tipo de diabetes comienza normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina.
- si experimenta una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio poco habituales, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor, póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato. Estos síntomas pueden ser un signo de "cetoacidosis diabética", un problema raro, pero grave, y a veces potencialmente mortal, que puede aparecer con la diabetes debido al aumento en los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre, detectados mediante análisis. El riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética podría aumentar con el ayuno prolongado, un consumo excesivo de alcohol, la deshidratación, las reducciones súbitas en la dosis de insulina o una necesidad más alta de insulina debido a cirugía mayor o enfermedad grave.
- podría estar en riesgo de deshidratación, por ejemplo:
 - si tiene náuseas, diarrea o fiebre, o si no es capaz de comer o beber;
 - si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos) o reducen la tensión arterial;
 - si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos) o reducen la tensión arterial;
 - si tiene más de 75 años de edad.
- Los posibles signos se incluyen en la sección 4 "Posibles eventos adversos" en el apartado "deshidratación". Su médico puede pedirle que deje de tomar Jardiance hasta que se recupere para prevenir una pérdida excesiva de líquidos. Pregúntele cómo prevenir la deshidratación.
- si tiene 85 años de edad o más, dado que no debe empezar a tomar JARDIANCE.
- si tiene problemas graves de riñón o de hígado; puede que su médico le pida que tome otro medicamento.
- si tiene una infección seria en el riñón o en el tracto urinario con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar JARDIANCE hasta que se recupere.

Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos síntomas podrían ser un signo de una infección rara pero grave, incluso potencialmente mortal, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa este medicamento, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

JARDIANCE no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha estudiado en estos pacientes.

Toma de JARDIANCE con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es importante que informe a su médico en los siguientes casos:

- si está tomando un medicamento utilizado para eliminar líquido del organismo (diurético). Su médico puede pedirle que deje de tomar JARDIANCE. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquido del cuerpo se incluyen en la sección 4, "Posibles efectos adversos".
- si está tomando otros medicamentos que disminuyen la cantidad de azúcar en su sangre, como la insulina o una "sulfonilurea". Puede que su médico decida reducir la dosis de estos otros medicamentos para prevenir que sus niveles de azúcar en sangre bajen demasiado (hipoglucemia).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No utilice JARDIANCE si está embarazada. Se desconoce si JARDIANCE es perjudicial para el feto. No utilice JARDIANCE si está dando el pecho. Se desconoce si JARDIANCE pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de JARDIANCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Tomar este medicamento en combinación con los medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede hacer que los niveles de azúcar en sangre bajen demasiado (hipoglucemia), lo que puede provocar síntomas como temblores, sudoración y cambios en la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si se siente mareado mientras toma JARDIANCE.

Cuidado de pies

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y cumpla con todos los consejos referentes al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

JARDIANCE contiene lactosa

JARDIANCE contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar JARDIANCE?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

¿Qué cantidad tomar?

- La dosis inicial de JARDIANCE es un comprimido de 10 mg una vez al día. Su médico decidirá si su dosis debe aumentarse a 25 mg una vez al día.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para usted. No cambie su dosis a menos que su médico así se lo indique.

Toma de este medicamento

- Trague el comprimido entero con agua.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- Puede tomar el comprimido en cualquier momento del día. Sin embargo, procure tomarlo siempre a la misma hora. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Su médico puede recetarle JARDIANCE junto con otro medicamento para la diabetes. Recuerde tomar todos los medicamentos tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

La dieta y el ejercicio pueden ayudar a que su cuerpo utilice mejor su azúcar en sangre. Es importante seguir el plan de dieta y ejercicio recomendado por su médico mientras tome JARDIANCE.

Si toma más JARDIANCE del que debe

Si toma más JARDIANCE del que debe, consulte a un médico inmediatamente o acuda a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar JARDIANCE

Si olvida tomar un comprimido, lo que debe hacer depende del tiempo que falte hasta la siguiente dosis.

- Si faltan 12 horas o más para la siguiente dosis, tome JARDIANCE tan pronto como se acuerde. Después, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si faltan menos de 12 horas para la próxima dosis, sátese la dosis olvidada. Después, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de JARDIANCE para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con JARDIANCE

No deje de tomar JARDIANCE sin consultarlo antes a su médico. Sus niveles de azúcar en sangre pueden aumentar si interrumpe el tratamiento con JARDIANCE.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con su médico lo antes posible si experimenta los siguientes efectos adversos:

Nivel bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia), observado muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Si toma JARDIANCE con otro medicamento que puede provocar niveles bajos de azúcar en sangre, como una sulfonilurea o insulina, el riesgo de tener niveles bajos de azúcar en sangre es mayor. Los signos de niveles bajos de azúcar en sangre incluyen:

- temblor, sudoración, sensación de mucha ansiedad o confusión o latidos acelerados del corazón
- hambre excesiva, dolor de cabeza

Su médico le indicará cómo tratar los niveles bajos de azúcar en sangre y qué hacer si tiene alguno de los signos citados anteriormente. Si tiene síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre, tome comprimidos de glucosa, tome un tentempié con alto contenido en azúcar o beba un zumo de fruta. Mida sus niveles de azúcar si es posible y descanse.

Infección del tracto urinario, observada frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Los signos de una infección del tracto urinario son:

- sensación de quemazón al orinar
- orina con aspecto turbio
- dolor en la pelvis o en la parte media de la espalda (cuando los riñones están infectados)

La urgencia para orinar u orinar con más frecuencia pueden deberse a la forma en la que actúa JARDIANCE, pero dado que también pueden ser signos de una infección del tracto urinario, si experimenta un aumento de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

Deshidratación, observada con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Los signos de deshidratación no son específicos, pero pueden incluir:

- sed poco habitual
- vahído o mareo al levantarse
- desmayo o pérdida de la consciencia

Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Estos son los signos de la cetoacidosis diabética ("Advertencias y precauciones"):

- aumento en los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre
- pérdida rápida de peso
- náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión

- somnolencia o cansancio poco habituales
- olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor. Esto se puede producir independientemente de su nivel de glucosa en sangre. Su médico puede decidir interrumpir de forma temporal o permanente el tratamiento con Jardiance.

Otros efectos adversos mientras se toma JARDIANCE:

Frecuentes

- infección genital por hongos (candidiasis)
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con más frecuencia
- picazón (prurito)
- exantema o enrojecimiento de la piel que puede producir picazón e incluir protuberancias, secreción de fluido o ampollas
- sed
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de grasas en sangre (colesterol)

Poco frecuentes

- ronchas
- esfuerzo o dolor al vaciar la vejiga
- los análisis de sangre pueden mostrar una disminución de la función de los riñones (creatinina o urea)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la cantidad de glóbulos rojos presentes en su sangre (hematocrito)

Frecuencia desconocida

- Reacción alérgica grave (puede incluir hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, que puede provocar dificultad al respirar o al tragar)
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier). Es una infección grave que se presenta con dolor o molestias, enrojecimiento e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre y malestar general. Ante la presencia de estos síntomas consultar inmediatamente a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

SOBREDOSIFICACION:

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el embalaje está dañado o muestra indicios visibles de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 30, 60, 90, 100 y 120 comprimidos recubiertos. Siendo estos últimos dos para uso hospitalario exclusivo.

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, 55216 Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Argentina:

Importado por **BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

Juana Azurduy 1534/40 C.A.B.A. Tel.: (011) 4704-8333

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57.689

Fecha de última revisión:

v.13

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-05969227- BOEHRINGER - Inf. pacientes - Certificado N57689

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 14:18:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 14:18:47 -03:00