



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 12324

BUENOS AIRES,  
02 NOV 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000030-16-7 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., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JARDIANCE / EMPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: EMPAGLIFLOZINA 25 mg - 10 mg; aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP  
V.F.  
A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

- 12324

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada JARDIANCE / EMPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: EMPAGLIFLOZINA 25 mg - 10 mg; aprobada por Certificado N° 57.689 y Disposición N° 3884/15, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 471 a 498, 505 a 532 y 539 a 566, para los prospectos y de fojas 499 a 504, 533 a 538 y 567 a 572, para la información para el paciente.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**=1232**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3884/15 los prospectos autorizados por las fojas 471 a 498 y la información para el paciente autorizada por las fojas 499 a 504, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.689 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000030-16-7

DISPOSICIÓN N° **12324**

Jfs

  
**DR. ROBERTO LEDEZMA**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **12324** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.689 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: JARDIANCE / EMPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: EMPAGLIFLOZINA 25 mg - 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3884/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020513-13-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3884/15.	Prospectos de fs. 471 a 498, 505 a 532 y 539 a 566, corresponde desglosar de fs. 471 a 498. Información para el paciente de fs. 499 a 504, 533 a 538 y 567 a 572, corresponde desglosar de fs. 499 a 504.-



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

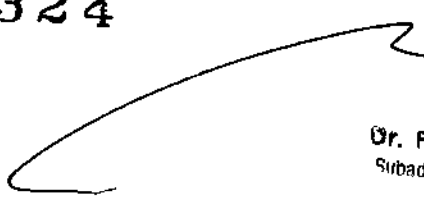
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.689 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de... **02 NOV 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-000030-16-7

DISPOSICIÓN N° **12324**

Jfs



Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional

UP  
V.F.



44

-----INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE-----

**Jardiance®**  
**Empagliflozina**

**12324**

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.

V-C

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



12324

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 que 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 tiene niveles elevados de "cuerpos cetónicos" en su orina o en su sangre, detectados mediante pruebas de laboratorio. Esto es un signo de "cetoacidosis diabética", un problema que puede aparecer con la diabetes y cuyos signos incluyen pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, olor dulzón del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor extraño en la orina o el sudor.
- si tiene problemas serios de riñón; puede que su médico le pida que tome otro medicamento;
- si tiene 75 años de edad o más, dado que el aumento de la eliminación de orina debido al medicamento puede afectar al equilibrio de líquidos de su cuerpo y aumentar el riesgo de deshidratación. Los posibles signos se incluyen en la sección 4, "Posibles efectos adversos", en el apartado "deshidratación".
- si tiene 85 años de edad o más, dado que no debe empezar a tomar JARDIANCE.
- si tiene náuseas, diarrea o fiebre, o si no es capaz de comer o beber. Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar JARDIANCE hasta que se recupere para prevenir una pérdida excesiva de líquidos.
- 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.

#### 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.

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

V-F.

### 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.

12324

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.

### 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 puede limitar su dosis a 10 mg una vez al día si tiene un problema de riñón.
- 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.

-12324

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, sáltese 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

V.E'



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)

-12324

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

**Otros efectos adversos mientras se toma JARDIANCE:**

Frecuentes

- infección genital por levaduras
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con más frecuencia
- picor (prurito)
- sed

Poco frecuentes

- esfuerzo o dolor al vaciar la vejiga

**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:**

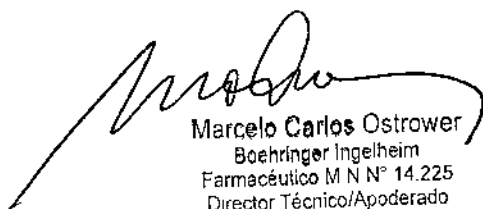
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

**"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.

J.F.

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

Proteger de la luz.

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 después de "VENC". 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:**

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



Boehringer  
Ingelheim



-----INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL-----

12324

**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)-tetrahydro-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)-tetrahydro-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:** A10BX12.

**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

V.F.



### ACCION FARMACOLOGICA:

La empagliflozina es un inhibidor competitivo selectivo, reversible, altamente potente (IC<sub>50</sub> 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- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ). 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 11 estudios clínicos doble ciego, comparativos con placebo y controlados con tratamiento activo, fueron tratados un total de 14336 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 9076 pacientes recibieron empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4056 pacientes; empagliflozina 25 mg: 5020 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

V.P.



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 2), 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) <sup>1</sup> de JARDIANCE (empagliflozina) como monoterapia (Conjunto de Análisis Total)**

	Placebo	JARDIANCE		Sitagliptina <sup>1</sup>
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Valor inicial (promedio)	7,91	7,87	7,86	7,85
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Pacientes (%) que logran una HbA1c &lt;7% con un valor inicial de HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Valor inicial (promedio)	78,23	78,35	77,80	79,31
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18

  
Marcelo Carlos Ostrower  
Boehringer Ingelheim  
Farmacéutico M.N N° 14 225  
Director Técnico/Apoderado

V.P.



Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>PAS (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Valor inicial (promedio)	130,4	133,0	129,9	132,5
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 95%)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

12324

<sup>a</sup> Grupo completo de análisis (GCA) con extrapolación de la última observación (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

<sup>1</sup> Media ajustada para el valor inicial

<sup>2</sup> No evaluado para significación estadística como un resultado del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

<sup>3</sup> IC del 95%

<sup>4</sup> LOCF, valores posteriores al rescate antihipertensivo no considerados

\* valor p < 0,0001

#### Tratamiento combinado

#### Empagliflozina como complemento de metformina, sulfonilurea, pioglitazona

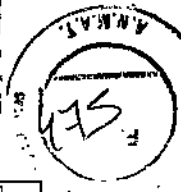
La empagliflozina como complemento de la metformina, de la metformina y de una sulfonilurea, o de la pioglitazona con o sin metformina mostró reducciones estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) en la HbA1c y el peso corporal, en comparación con lo observado con placebo (tabla 3). Además, se 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 estos estudios, la reducción de la HbA1c, del peso corporal y de la presión arterial se mantuvieron hasta la semana 52.

**Tabla 2 Resultados de la eficacia de los estudios comparativos con placebo, de 24 semanas de duración<sup>a</sup>**

	Placebo	JARDIANCE	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			

V-f.



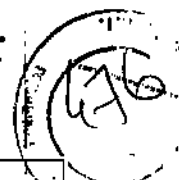
- 12324

Valor inicial (promedio)	7,90	7,94	7,86
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacientes (%) que logran una HbA1c &lt;7% con un valor inicial de HbA1c 7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor inicial (promedio)	79,73	81,59	82,21
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	128,6	129,6	130,0
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 95%)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Complemento del tratamiento con metformina y una sulfonilurea</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>JARDIANCE</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (promedio)	8,15	8,07	8,10
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77

V.F.

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





Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Pacientes (%) que logran una HbA1c &lt;7% con un valor inicial de HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor inicial (promedio)	76,23	77,08	77,50
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	128,8	128,7	129,3
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Complemento del tratamiento con pioglitazona +/- metformina</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>JARDIANCE</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (promedio)	8,16	8,07	8,06
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160

V.F.



12324

<b>Pacientes (%) que logran una HbA1c &lt;7% con un valor inicial de HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
			<b>-12324</b>
<b>N</b>	165	165	168
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor inicial (promedio)	78,1	77,97	78,93
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
<b>N</b>	165	165	168
<b>PAS (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	125,7	126,5	126
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>a</sup> Grupo completo de análisis (GCA) con extrapolación de la última observación (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>1</sup> Media ajustada para el valor inicial.

<sup>2</sup> No evaluado para significación estadística como un resultado del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial.

<sup>3</sup> LOCF, valores posteriores al rescate antihipertensivo no considerados.

\*valor p <0,0001

**Datos del tratamiento con empagliflozina de 24 meses, como complemento de la metformina y en comparación con glibeprida**

En un estudio de comparación de la eficacia y seguridad de empagliflozina 25 mg versus glibeprida (hasta 4 mg por día) en pacientes con un control glucémico inadecuado solo con metformina, con el tratamiento con empagliflozina una vez al día se obtuvo una reducción superior de la HbA1c (tabla 4) y una reducción clínicamente significativa de la FGP, en comparación con lo observado con glibeprida. Con la administración diaria de empagliflozina se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal y en la presión arterial sistólica y diastólica, y un menor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes con episodios hipoglucémicos, en

V.F.

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



12324

comparación con lo observado con glimepirida (2,5% para empagliflozina, 24,2% para glimepirida,  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 3: Resultados de la eficacia en la semana 104 en un estudio comparativo con tratamiento activo que compara empagliflozina con glimepirida como complemento de metformina<sup>a</sup>**

	Empagliflozina 25 mg	Glimepirida <sup>b</sup>
<b>N</b>		
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (promedio)	7,92	7,92
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Diferencia respecto de glimepirida <sup>1</sup> (IC del 97,5%)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
<b>N</b>	690	715
<b>Pacientes (%) que logran una HbA1c &lt;7% con un valor inicial de HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
<b>N</b>	765	780
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (promedio)	82,52	83,03
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Diferencia respecto de glimepirida <sup>1</sup> (IC del 97,5%).	-4,46** (-4,87; -4,05)	
<b>N</b>	765	780
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Valor inicial (promedio)	133,4	133,5
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Diferencia respecto de glimepirida <sup>1</sup> (IC del 97,5%)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

<sup>a</sup>Grupo completo de análisis (GCA) con extrapolación de la última observación (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

<sup>b</sup>Hasta 4 mg de glimepirida

<sup>1</sup>Media ajustada para el valor inicial

<sup>2</sup> LOCF, valores posteriores al rescate antihipertensivo no considerados

\* valor  $p < 0,0001$  para la no inferioridad y valor  $p = 0,0153$  para la superioridad

\*\* valor  $p < 0,0001$ .

*Complemento del tratamiento con insulina*

V.F.

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

**Empagliflozina como complemento de dosis múltiples diarias de insulina**

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de empagliflozina como complemento de dosis múltiples diarias de insulina, con o sin un tratamiento concomitante con metformina, en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 52 semanas de duración. Durante las primeras 18 semanas y las 12 últimas semanas, la dosis de insulina se mantuvo estable, pero fue ajustada, entre las semanas 19 y 40, para alcanzar niveles de glucosa preprandial <100 mg/dl [5,5 mmol/l], y niveles de glucosa posprandial <140 mg/dl [7,8 mmol/l].

En la semana 18, se observó una mejora estadísticamente significativa en la HbA1c con empagliflozina, en comparación con el placebo (tabla 4).

En la semana 52, el tratamiento con empagliflozina mostró una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c y un ahorro de insulina, en comparación con el placebo, así como una reducción de la GPA y el peso corporal.

12324

**Tabla 4: Resultados de la eficacia en las semanas 18 y 52 en un estudio comparativo con placebo de empagliflozina como complemento de dosis múltiples diarias de insulina, con o sin metformina**

	Placebo	JARDIANCE	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) en la semana 18</b>			
Valor inicial (promedio)	8,33	8,39	8,29
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N			
<b>HbA1c (%) en la semana 52<sup>2</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	8,25	8,40	8,37
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118

V.F.

  
Marcelo Carlos Ostrower  
Boehringer Ingelheim  
Farmacéutico M N N° 14 225  
Director Técnico/Apoderado

12324

Boehringer  
Ingelheim

400

<b>Pacientes (%) que logran una HbA1c &lt;7% con un valor inicial de HbA1c ≥7 en la semana 52</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Dosis de insulina (UI/día) en la semana 52<sup>2</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	89,94	88,57	90,38
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-8,83 <sup>#</sup> (-15,69; -1,97)	-11,22 <sup>**</sup> (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
<b>Peso corporal (kg) en la semana 52<sup>2</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	96,34	96,47	95,37
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-2,39 <sup>*</sup> (-3,54; -1,24)	-2,48 <sup>*</sup> (-3,63; -1,33)

<sup>1</sup> Media ajustada para el valor inicial

<sup>2</sup> Semana 19-40: pauta de tratamiento orientado al objetivo para el ajuste de la dosis de insulina con el fin de lograr niveles objetivo de glucosa predefinidos [preprandial <100 mg/dl (5,5 mmol/l), posprandial <140 mg/dl (7,8 mmol/l)].

\* valor p < 0,0001


\*\* valor p = 0,0003

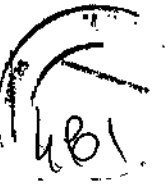
\*\*\* valor p = 0,0005

# valor p = 0,0040

#### *Empagliflozina como complemento de la insulina basal*

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de empagliflozina como complemento de la insulina basal, con o sin metformina y/o una sulfonilurea, en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 78 semanas de duración. Durante las primeras 18 semanas, la dosis de insulina se mantuvo estable, pero fue ajustada para lograr una GPA <110 mg/dl en las 60 semanas siguientes. En la semana 18, se observó una mejora estadísticamente significativa en la HbA1c con empagliflozina (tabla 5).

  
Marcelo Carlos Ostrower  
Boehringer Ingelheim  
Farmacéutico M.N.N° 14 225  
Director Técnico/Apoderado



=12324

En la semana 78, se obtuvo una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c y un ahorro de insulina con empagliflozina, en comparación con el placebo. Asimismo, el tratamiento con empagliflozina mostró una reducción de la GPA, del peso corporal y de la presión arterial.

**Tabla 5: Resultados de la eficacia en las semanas 18 y 78 en un estudio comparativo con placebo de empagliflozina como complemento de la insulina basal, con o sin metformina o una sulfonilurea<sup>a</sup>**

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
<b>N</b>	125	132	117
<b>HbA1c (%) en la semana 18</b>			
Valor inicial (promedio)	8,10	8,26	8,34
Cambio respecto del valor	-0,01	-0,57	-0,71
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
<b>N</b>	112	127	110
<b>HbA1c (%) en la semana 78</b>			
Valor inicial (promedio)	8,09	8,27	8,29
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
<b>N</b>	112	127	110
<b>Dosis de insulina basal (UI/día) en la semana 78</b>			
Valor inicial (promedio)	47,84	45,13	48,43
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 97,5%)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

<sup>a</sup>Grupo completo de análisis (GCA) - Pacientes que completan el tratamiento, con extrapolación de la última observación (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

<sup>1</sup> Media ajustada para el valor inicial

\* valor p <0,0001

V.F.

\*\* valor p <0,025

*Pacientes con insuficiencia renal, datos comparativos con placebo de 52 semanas*

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de empagliflozina como complemento del tratamiento contra la diabetes en pacientes con insuficiencia renal, en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 52 semanas de duración. En la semana 24, el tratamiento con empagliflozina mostró una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c (tabla 6) y una mejora clínicamente significativa de la GPA, en comparación con el placebo. La mejora en la HbA1c, el peso corporal y la presión sanguínea se mantuvo durante hasta 52 semanas.

**Tabla 6: Resultados en la semana 24, obtenidos en un estudio de empagliflozina comparativo con placebo, llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 y con insuficiencia renal<sup>a</sup>**

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Placebo	Empagliflozina 25 mg
	TFGe ≥60 a <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			TFGe ≥30 a	
N	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Valor inicial (promedio)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 95%)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N					
<b>Pacientes (%) que logran una HbA1c &lt;7% con un valor inicial de</b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Peso corporal (kg)<sup>2</sup></b>					
Valor inicial (promedio)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98

203

Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (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
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Valor inicial (promedio)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Cambio respecto del valor inicial <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferencia respecto del placebo <sup>1</sup> (IC del 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

<sup>a</sup>Grupo completo de análisis (GCA) con extrapolación de la última observación (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

<sup>1</sup>Media ajustada para el valor inicial

<sup>2</sup>No evaluado para significación estadística como un resultado del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

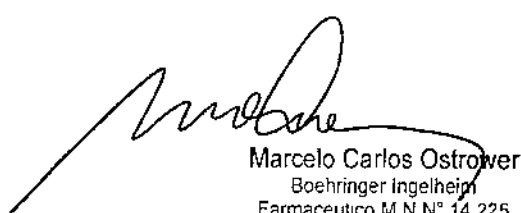
\* p<0,0001

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 m<sup>2</sup>, el 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El promedio de PAS fue de 136 mmHg, PAD 76 mmHg, lipoproteína de

V.F.

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



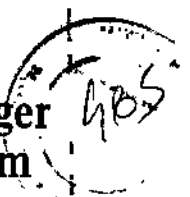
baja densidad (LDL) 86 mg/dl, lipoproteína de alta densidad (HDL) 44 mg/dl y el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) 175 mg/g al inicio.

*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 8).

**Tabla 8: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, sus componentes y la mortalidad<sup>a</sup>**

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



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

<sup>b</sup> 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 8).

**Tabla 8: Efecto del tratamiento en la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (excluido el ACV mortal)<sup>a</sup>**

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

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

<sup>b</sup> 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 9).

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 9: Tiempo hasta el nuevo caso o empeoramiento de nefropatía<sup>a</sup>**

*4766*

	Placebo	Empagliflozina <sup>b</sup>
<b>N</b>	2061	4124
<b>Nuevo caso o empeoramiento de nefropatía N</b>	388 (18,8)	525 (12,7)
HR (IC 95%)		0,61 (0,53, 0,70)
Valor p		<0,0001
<b>N</b>	2323	4645
<b>Duplicación del nivel de creatinina sérica con TFGe ≤45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (%)</b>	60 (2,6)	70 (1,5)
HR (IC 95%)		0,56 (0,39, 0,79)
Valor p		0,0009
<b>N</b>	2033	4091
<b>Nueva presentación de macroalbuminuria (UCAR &gt;300 mg/g) N (%)</b>	330 (16,2)	459 (11,2)
HR (IC 95%)		0,62 (0,54, 0,72)
Valor p		<0,0001
<b>N</b>	2333	4687
<b>Inicio o continuación de terapia de reemplazo renal N (%)</b>	14 (0,6)	13 (0,3)
HR (IC 95%)		0,45 (0,21, 0,97)
Valor p		0,0409
<b>N</b>	2333	4687
<b>Muerte por enfermedad renal N (%)<sup>b</sup></b>	0	3 (0,1)

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

\* Dado el bajo índice de eventos, no se calcularon HR

El tratamiento con TFGe y TFGe 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 TFGe durante el curso del estudio sin cambios adicionales durante el seguimiento de 4 semanas.

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

*V.F.*

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

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.

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 7). Con el tratamiento con empagliflozina se observaron reducciones en la PAS y en la PAD, en posición sentada.

**Tabla 10: 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<sup>a</sup>**

	Placebo	JARDIANCE	
		10 mg	25 mg
N			
<b>HbA1c (%) en la semana 12<sup>1</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	7,90	7,87	7,92
Cambio respecto del valor inicial <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Diferencia respecto del placebo <sup>2</sup> (IC del 95%)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>PAS de 24 horas, en la semana 12<sup>3</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	131,72	131,34	131,18

V.P.

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



Cambio respecto del valor inicial <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto del placebo <sup>4</sup> (IC del 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>PAD de 24 horas, en la semana 12<sup>3</sup></b>			
Valor inicial (promedio)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto del valor inicial <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto del placebo <sup>5</sup> (IC del 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Grupo completo de análisis (GCA)

<sup>1</sup> LOCF, valores posteriores al tratamiento de rescate contra la diabetes, no considerados

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

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

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

<sup>5</sup> 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 <0,001

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.

## FARMACOCINETICA:

### 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 tmax 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 Cmax 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 Cmax 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 [<sup>14</sup>C]-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%.

#### Metabolismo

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 [<sup>14</sup>C]-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 m<sup>2</sup>), moderada (eGFR: 30 - <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), severa (eGFR: <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sub>max</sub> 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/m<sup>2</sup>, respectivamente, en comparación con lo observado en los sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *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/m<sup>2</sup> en comparación con los pacientes de raza no asiática con un BMI de 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *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.

#### **DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:**

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día para la monoterapia y el tratamiento complementario combinado con otros medicamentos hipoglucemiantes, entre ellos insulina. En los pacientes que toleran la dosis de 10 mg de empagliflozina administrada una vez al día, con una TFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y que requieran un control glucémico más estricto, la dosis puede ser aumentada a 25 mg una vez al día. La dosis diaria máxima 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 TFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una CrCl  $\geq 30$  ml/min.

No debería iniciarse el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFG<sub>e</sub>  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 avanzada. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática avanzada 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 hipovolemia. 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:**

JARDIANCE no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia renal*

No debería iniciarse el tratamiento con JARDIANCE en pacientes con una TFG<sub>e</sub>  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una CrCl  $< 30$  ml/min. Debería interrumpirse el tratamiento con empagliflozina cuando la TFG<sub>e</sub> sea menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.

#### *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 hipovolemia. Una mayor cantidad de estos pacientes tratados con empagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con hipovolemia 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 observaron infecciones urinarias complicadas (que incluyeron infecciones urinarias serias, pielonefritis o urosepsis) con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con lo observado con placebo. Sin embargo, debería considerarse la interrupción temporaria del tratamiento con empagliflozina en los pacientes con infecciones urinarias complicadas.

#### *Insuficiencia cardíaca*



La experiencia en la clase I-II de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) es limitada y no hay experiencia obtenida en los estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

#### *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 glucosagalactosa no deberían tomar este medicamento.

#### **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.

##### *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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> y del 59% del AUC de empagliflozina después de la administración conjunta. Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

V.F.



La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 por la administración conjunta con rifampicina provocó un aumento del 75% de la Cmax 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, verapamilo, 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 Cmax 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

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *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.

J.F.



495

12324

### 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 JARDIANCese administra en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Un total de 15548 pacientes con diabetes tipo 2 fueron incluidos en estudios clínicos, con el fin de evaluar la seguridad de la empagliflozina (incluyendo el estudio EMPA-REG OUTCOME®), de los cuales 9985 recibieron empagliflozina, tanto sola como combinada con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina.

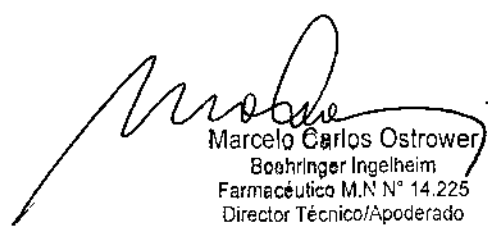
En 6 estudios comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, fueron incluidos 3534 pacientes, de los cuales 1183 fueron tratados con placebo y 2351 con empagliflozina. La incidencia general de eventos adversos en los pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la observada con placebo. 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 1).

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).

V.F.

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

4876

**Tabla 11: Reacciones adversas informadas en los estudios comparativos con placebo**

Clasificación por sistema y órgano	Muy común	Común	No común
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Candidosis / moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales e infecciones urinarias <sup>a</sup>	12324
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se administra con una sulfonilurea o insulina) <sup>a</sup>		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito (generalizado)	
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipovolemia <sup>a</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Aumento de la micción <sup>a</sup>	Dificultad para orinar
<i>Trastornos generales y afecciones del sitio de administración</i>		Sed	

<sup>a</sup>ver subsecciones siguientes para más información

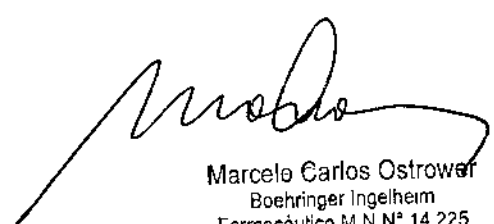
**Descripción de los efectos secundarios seleccionados**

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para los efectos secundarios 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

V.F.



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

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).

12324

#### 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).

#### Candidosis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Se informaron candidosis 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.

#### Hipovolemia

La frecuencia general de hipovolemia [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 hipovolemia en los pacientes de 75 años de

V.F.



Boehringer  
Ingelheim

196

edad y mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3%) o empagliflozina 25 mg (4,3%), en comparación con el placebo (2,1%).

## **SOBREDOSIFICACION**

- 12324

### *Síntomas*

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. No hay experiencia con dosis de más de 800 mg en seres humanos.

### *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. Proteger de la luz.

## **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

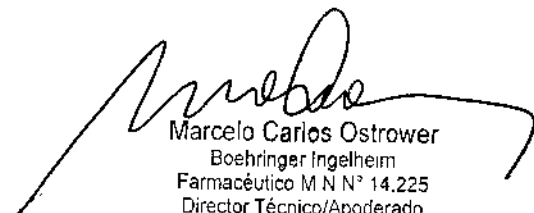
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57.689

**Fecha de última revisión:**

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

v.f.

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