



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2024-792-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 24 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000368-23-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000368-23-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EMADIAN 10 - EMADIAN 25 y nombre/s genérico/s EMPAGLIFLOZINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 13/06/2023 11:45:33, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 13/06/2023 11:45:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 13/06/2023 11:45:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 13/06/2023 11:45:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 13/06/2023 11:45:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 13/06/2023 11:45:33 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma MONTE VERDE S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 03/01/2024 13:56:26 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de

cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000368-23-1

ml

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.24 14:15:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:15:20 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

EMADIAN® 10
EMPAGLIFLOZINA
10 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

Empagliflozina	10,0000 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Hidroxipropilcelulosa	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry blanco	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

EMADIAN® 25
EMPAGLIFLOZINA
25 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Empagliflozina	25,0000 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Hidroxipropilcelulosa	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry blanco	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

EMADIAN® 10
EMADIAN® 25
EMPAGLIFLOZINA
10 mg – 25 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

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

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es EMADIAN y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar EMADIAN.
- 3- ¿Cómo tomar EMADIAN?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES EMADIAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

EMADIAN contiene el principio activo empagliflozina.

Empagliflozina es un miembro de un grupo de medicamentos que reciben el nombre de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

EMADIAN se utiliza en

Diabetes mellitus de tipo 2:

- EMADIAN se utiliza para tratar la diabetes tipo 2 en pacientes adultos

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

(de 18 años de edad o mayores) que no pueden controlarse con dieta y ejercicio por sí solos.

- EMADIAN se puede utilizar sin otros medicamentos en pacientes que no pueden tomar metformina (otro medicamento para tratar la diabetes).
- EMADIAN también se puede utilizar con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Puede tratarse de medicamentos administrados por vía oral o administrados mediante una inyección, como la insulina.

EMADIAN actúa bloqueando la proteína SGLT2 en sus riñones. Esto causa la eliminación del azúcar (glucosa) de la sangre en la orina. De esta forma, EMADIAN reduce la cantidad de azúcar en la sangre.

Este medicamento también puede ayudar a prevenir las enfermedades cardíacas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

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

Insuficiencia cardíaca:

- EMADIAN se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con síntomas debidos a una función alterada del corazón.

2- ANTES DE TOMAR EMADIAN:

No tome EMADIAN:

- Si es alérgico a empagliflozina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado:

- **Póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato** 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.

Estos síntomas pueden ser un signo de “cetoacidosis”, un problema raro, pero grave, y a veces potencialmente mortal, que puede aparecer con la

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

diabetes debido al aumento en los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, detectados mediante análisis. El riesgo de desarrollar cetoacidosis 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.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento y durante el tratamiento:

- Si tiene “diabetes tipo 1”. No debe tomar EMADIAN si tiene diabetes tipo 1.
- Si tiene problemas graves de riñón; puede que su médico limite su dosis a 10 mg una vez al día o que le indique que tome un medicamento diferente.
- Si tiene problemas graves de hígado; puede que su médico le pida que tome otro medicamento.
- Si 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 presión arterial
 - Si tiene 75 años de edad o más.
- Los posibles signos se incluyen en “posibles efectos adversos” en el apartado “deshidratación”. Su médico puede pedirle que deje de tomar EMADIAN hasta que se recupere para prevenir una pérdida excesiva de líquidos. Pregúntele cómo prevenir la deshidratación.
- Si tiene una infección grave en el riñón o en el tracto urinario con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar EMADIAN hasta que se recupere.

Consulte a 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.

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

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

Se deberá comprobar el funcionamiento de sus riñones antes de que comience a tomar este medicamento y durante el tratamiento con el mismo.

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

Tenga en cuenta que:

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

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

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

- Si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos). Su médico puede pedirle que deje de tomar EMADIAN. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquido del cuerpo se incluyen en “posibles efectos adversos”.
- Si está tomando otros medicamentos que disminuyen la cantidad de glucosa 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 glucosa en sangre bajen demasiado (hipoglucemia).
- Si está tomando litio, ya que EMADIAN puede reducir la cantidad de litio en su sangre.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No use EMADIAN si está embarazada. Se desconoce si EMADIAN es perjudicial para el feto.

No use EMADIAN si está dando el pecho. Se desconoce si EMADIAN pasa a la leche materna.

La influencia de EMADIAN sobre la capacidad para conducir y utilizar

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

máquinas es pequeña. Tomar este medicamento en combinación con los medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede hacer que los niveles de glucosa 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 use herramientas o máquinas si se siente mareado mientras toma EMADIAN.

EMADIAN contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR EMADIAN?

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.

La dosis recomendada de EMADIAN es un comprimido de 10 mg una vez al día. Si tiene diabetes mellitus tipo 2, su médico decidirá si su dosis debe aumentarse a 25 mg una vez al día, si es necesario para ayudar a controlar su nivel de azúcar en la sangre.

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.

- 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.

Si tiene diabetes mellitus tipo 2, su médico puede recetarle EMADIAN 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.

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

Una dieta y un ejercicio adecuados ayudan a que su cuerpo utilice mejor su glucosa en sangre. Es importante seguir el plan de dieta y ejercicio recomendado por su médico mientras tome EMADIAN.

Si olvidó tomar EMADIAN:

Si olvidó 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 EMADIAN 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 EMADIAN para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con EMADIAN:

No interrumpa el tratamiento con EMADIAN sin consultarlo antes a su médico. Si tiene diabetes mellitus tipo 2, sus niveles de glucosa en sangre pueden aumentar si interrumpe el tratamiento con EMADIAN.

Si tomó más EMADIAN del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

médico o farmacéutico.

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 un médico o con el hospital más cercano de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Reacción alérgica grave, observada con poca frecuencia (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).

Los posibles signos de reacción alérgica grave pueden incluir:

- Hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, que puede provocar dificultad al respirar o al tragar

Cetoacidosis diabética, observada con poca frecuencia (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

Estos son los signos de la cetoacidosis diabética (ver también “tenga especial cuidado”):

- 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 EMADIAN.

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

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

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

Si toma EMADIAN con otro medicamento que puede provocar niveles bajos de glucosa en sangre, como una sulfonilurea o insulina, el riesgo de tener niveles bajos de glucosa en sangre es mayor. Los signos de niveles bajos de glucosa 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 glucosa en sangre y qué hacer si tiene alguno de los signos citados anteriormente. Si tiene síntomas de niveles bajos de glucosa en sangre, tome comprimidos de glucosa, tome una colación con alto contenido en glucosa o beba un jugo de fruta.

Mida sus niveles de glucosa si es posible y descanse.

Infección del tracto urinario, observada frecuentemente (puede afectar a 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 EMADIAN, pero 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 muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).

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

- Sed poco habitual.
- Desvanecimiento o mareo al levantarse.
- Desmayo o pérdida de la consciencia.

Otros efectos adversos mientras se toma EMADIAN:

Frecuentes:

- Infecciones genitales 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 picor e incluir

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

protuberancias, secreción de fluido o ampollas.

- Sed.
- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de colesterol.
- Estreñimiento.

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).

Raros:

- Fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, una infección grave de los tejidos, blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano.

Muy raros:

- Inflamación de los riñones (nefritis tubulointersticial).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

Fórmula:***Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:***

Empagliflozina	10,0000 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Hidroxipropilcelulosa	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry blanco	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Empagliflozina	25,0000 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Hidroxipropilcelulosa	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry blanco	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.)

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185

EMPAGLIFLOZINA_PACTE_DB_V01_EMA



ASTO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

EMADIAN® 10
EMADIAN® 25
EMPAGLIFLOZINA
10 mg – 25 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

Empagliflozina	10,0000	mg
Lactosa	43,6000	mg
Celulosa microcristalina	20,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4000	mg
Croscarmelosa sódica	3,2000	mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4000	mg
Estearato de magnesio	0,4000	mg
Opadry blanco	2,4900	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,0100	mg

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Empagliflozina	25,0000	mg
Lactosa	109,0000	mg
Celulosa microcristalina	50,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa	6,0000	mg
Croscarmelosa sódica	8,0000	mg
Dióxido de silicio coloidal	1,0000	mg
Estearato de magnesio	1,0000	mg
Opadry blanco	5,9760	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,0240	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Fármaco usado en la diabetes. Inhibidor del cotransportador de sodioglucosa de tipo 2 (SGLT2).

Código ATC: A10BK03

INDICACIONES:

Diabetes mellitus tipo 2:

EMADIAN está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio:

- En monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia.
- Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Insuficiencia cardíaca:

EMADIAN está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC_{50} de 1,3 nmol) del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 se encuentra 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 tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

Efectos farmacodinámicos:

Empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina. Además, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, que da lugar a diuresis osmótica y a un volumen intravascular reducido.

En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción de glucosa por la orina aumentó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantuvo continua durante el intervalo de administración de 24 horas. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina se mantuvo al final del periodo de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de aproximadamente 78 g/día. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina dio lugar a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en pacientes con diabetes tipo 2.

Empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, y esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluyendo el Modelo Homeostático β para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA- β). Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria observada con empagliflozina se ve acompañada por una diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

Empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta la llegada de sodio al túbulo distal. Esto puede influir en diversas funciones fisiológicas tales como, pero no exclusivamente, las siguientes: aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y reducción de la presión intraglomerular, reducción de la precarga y la poscarga cardíacas, disminución de la actividad simpática y reducción de la tensión parietal del ventrículo izquierdo manifestada por valores inferiores de NT-proBNP y efectos beneficiosos sobre la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica.

Farmacocinética:

Absorción:

La farmacocinética de empagliflozina se ha caracterizado extensivamente en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de t_{max} de 1,5 horas después de la dosis. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de forma bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. La AUC plasmática media en estado estacionario y la C_{max} fueron de 1.870 nmol.h/l y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y de 4.740 nmol.h/l y 687 nmol/l con empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de

empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de empagliflozina fueron similares, lo que sugiere 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.

La administración de empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías dio lugar a una exposición ligeramente inferior. El AUC disminuyó en aproximadamente 16 % y la C_{max} disminuyó en aproximadamente 37 % en comparación con las condiciones de ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución:

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que el volumen de distribución aparente en estado estacionario era de 73,8 litros. Después de la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución en los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37 % y la unión a proteínas plasmáticas 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 inferior al 10 % del material total relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación:

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la vida media de eliminación terminal aparente de empagliflozina era de 12,4 horas y que el aclaramiento oral aparente era de 10,6 l/hora. Las variabilidades interindividual y residual para el aclaramiento oral de empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Con una pauta posológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la vida media, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta el 22 % con respecto al AUC plasmática. Tras la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente el 96 % de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó por las heces (41 %) o

la orina (54 %). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco que se recuperó en las heces fue el fármaco original sin cambios y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretado por la orina fue el fármaco original sin cambios.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) y pacientes con fallo renal/enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de empagliflozina aumentó aproximadamente 18 %, 20 %, 66 % y 48 % respectivamente en comparación con los sujetos con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y fallo renal/ERT en comparación con los pacientes con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente 20 % más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave en comparación con los sujetos con una función renal normal. El análisis farmacocinético poblacional demostró que el aclaramiento oral aparente de empagliflozina disminuía con un descenso en la TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco.

Insuficiencia hepática:

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

Índice de masa corporal:

El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional. En este análisis, se estimó que el AUC era 5,82 %, 10,4 % y 17,3 % inferior en sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m² respectivamente, en comparación con sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Género:

El género no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional.

Raza:

En el análisis farmacocinético poblacional, se estimó que el AUC era 13,5 % más alto en asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m² en comparación con los no asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Pacientes de edad avanzada:

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional.

Población pediátrica:

Un estudio pediátrico de fase I examinó la farmacocinética y la farmacodinamia de empagliflozina (5 mg, 10 mg y 25 mg) en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas concordaban con las obtenidas en sujetos adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano.

En estudios de toxicidad a largo plazo con roedores y perros, se observaron signos de toxicidad a exposiciones iguales o superiores a 10 veces la dosis clínica de empagliflozina. La mayor parte de las toxicidades fueron compatibles con la farmacología secundaria relacionada con pérdida de glucosa por la orina y desequilibrios electrolíticos, incluyendo disminución del peso y la grasa corporales, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de los niveles de glucosa sérica y aumentos en otros parámetros séricos que reflejan el aumento del metabolismo de las proteínas y la gluconeogénesis, cambios urinarios como poliuria y glucosuria y cambios microscópicos, incluyendo la mineralización en el riñón y en algunos tejidos blandos y vasculares. Las evidencias microscópicas de los efectos de una farmacología exagerada en el riñón que se observaron en algunas especies incluyeron dilatación tubular y mineralización tubular y pélvica a aproximadamente 4 veces la exposición del AUC clínica de empagliflozina asociada a la dosis de 25 mg.

Empagliflozina no es genotóxica.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratas hembra hasta la dosis máxima de

700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 72 veces la exposición clínica máxima del AUC de empagliflozina. En las ratas macho, a las dosis más altas se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas relacionadas con el tratamiento (hemangiomas) del ganglio linfático mesentérico, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 26 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Se observaron tumores celulares intersticiales en los testículos con una mayor incidencia en ratas a 300 mg/kg/día o más, pero no a 100 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 18 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Ambos tumores son frecuentes en ratas, pero es improbable que sean relevantes en los humanos.

Empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones hembra a dosis de hasta 1 000 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 62 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Empagliflozina indujo tumores renales en ratones macho a dosis de 1.000 mg/kg/día, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 11 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. El modo de acción de estos tumores depende de la predisposición natural del ratón macho a presentar una patología renal y una vía metabólica que no refleja la de los humanos. Los tumores renales de los ratones macho no se consideran relevantes para los humanos.

A exposiciones suficientemente superiores a la exposición en humanos después de dosis terapéuticas, empagliflozina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. La administración de empagliflozina durante el periodo de organogénesis no fue teratogénica. Solo a dosis tóxicas para la madre, empagliflozina también provocó que los huesos de las extremidades de la rata se doblasen, así como un aumento de la muerte embriofetal en el conejo.

En estudios de la toxicidad prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso de la descendencia a exposiciones maternas de aproximadamente 4 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Dicho efecto no se observó a la exposición sistémica igual a la máxima exposición clínica a empagliflozina. La relevancia de este hallazgo para los humanos no está clara.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, cuando se administró empagliflozina desde el día 21 posnatal hasta el día 90 posnatal, se observó una dilatación pélvica y de los túbulos renales, no adversa y de mínima a leve, en ratas jóvenes solo a 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes tras un

periodo de recuperación de 13 semanas sin fármaco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

En los pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan una TFG_e \geq 60 ml/min/1,73 m² y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg.

Insuficiencia cardíaca:

La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día.

Todas las indicaciones:

Cuando empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse administrar una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se olvida tomar una dosis, esta se debe tomar en cuanto se acuerde el paciente; sin embargo, no se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Posología en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia glucémica de empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe usar una dosis de 10 mg de empagliflozina una vez al día en pacientes con una TFG_e inferior a 60 ml/min/1,73 m² (ver tabla 1). Debido a que la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave, en caso de que se requiera un control glucémico adicional se debe considerar la posibilidad de añadir otros antihiper glucemiantes. Para las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la TFG_e o del ClCr, ver la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de la dosis^a

Indicación	TFGe (ml/min/1,73 m ²) o ClCr (ml/min)	Dosis diaria total
Diabetes mellitus tipo 2	≥60	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg de empagliflozina.
	De 45 a < 60	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya estén tomando EMADIAN.
	De 30 a < 45 ^b	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya estén tomando EMADIAN.
	< 30	No se recomienda el uso de empagliflozina.
Insuficiencia cardíaca (con o sin diabetes mellitus tipo 2)	≥20	La dosis diaria recomendada es 10 mg de empagliflozina.
	<20	Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda el uso de empagliflozina.
^a Ver las secciones Advertencias, Reacciones adversas, Farmacodinamia y Farmacocinética. ^b Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida		

Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con o sin diabetes mellitus tipo 2, se puede iniciar o continuar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina hasta una TFGe de 20 ml/min/1,73 m² o un ClCr de 20 ml/min.

Empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis. No se dispone de datos suficientes para respaldar su uso en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de

75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la empagliflozina en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración:

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS:

Cetoacidosis:

Se han notificado casos raros de cetoacidosis, incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluyendo 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 cetoacidosis puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis 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 cetoacidosis, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la

determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de cetoacidosis 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 cetoacidosis previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante.

Empagliflozina no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1. Los datos de un programa de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un aumento de la incidencia de cetoacidosis con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de la insulina en comparación con un placebo.

Riesgo de hipovolemia:

En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede provocar una disminución moderada de la presión arterial. Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores.

En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de

los electrolitos en el caso de pacientes que reciben empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones complicadas del tracto urinario:

Se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina. En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):

Se han notificado casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir el tratamiento con empagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputaciones 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.

Lesión hepática:

Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. 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

Enfermedad renal crónica:

Se dispone de experiencia con empagliflozina para el tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²) con y sin albuminuria. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina.

Enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo:

No se ha estudiado específicamente a pacientes con enfermedad infiltrativa o con miocardiopatía de Takotsubo. Por consiguiente, no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal:

Para la indicación de diabetes mellitus tipo 2, en los pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o un ClCr < 60 ml/min la dosis diaria de empagliflozina está limitada a 10 mg (ver posología). No se recomienda el tratamiento con empagliflozina cuando la TFGe es inferior a 30 ml/min/1,73 m² o el ClCr es inferior a 30 ml/min.

Para la indicación de insuficiencia cardíaca, no se recomienda el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe < 20 ml/min/1,73 m².

Empagliflozina no se debe usar en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis. No se dispone de datos suficientes para respaldar su uso en estos pacientes.

Monitorización de la función renal:

Se recomienda evaluar la función renal tal como se indica a continuación:

- Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año.
- Antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal.

Pacientes de edad avanzada:

El efecto de empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Un mayor número de estos pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia en comparación con los tratados con placebo (ver reacciones adversas). Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA).

Análisis de orina:

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando empagliflozina presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG):

No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para valorar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para la monitorización del control de la glucemia.

Lactosa:

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones:

- Interacciones farmacodinámicas:

Diuréticos:

Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión

Insulina y secretagogos de insulina:

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina.

- Interacciones farmacocinéticas:

Efectos de otros medicamentos sobre empagliflozina:

Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y 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, dio lugar a un aumento del 26 % en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina y a un aumento del 53 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., inducción por rifampicina o fenitoína) sobre empagliflozina. No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Si se debe administrar de forma concomitante un inductor de estas enzimas UGT, se recomienda vigilar el control de la glucemia para determinar que la respuesta a empagliflozina sea adecuada.

Un estudio de interacción con gemfibrozilo, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba 15 % y el AUC aumentaba 59 % después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75 % en la C_{max} y del 35 % en el AUC de empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

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

Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de

empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efectos de empagliflozina sobre otros medicamentos:

Empagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de empagliflozina. Se debe serivar al paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

En base a los estudios *in vitro*, empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas, administrados de forma conjunta.

Empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que empagliflozina provoque interacciones con principios activos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6 % en el AUC y un aumento del 14 % en la C_{max} de digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables.

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos sugieren que empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

Embarazo:

No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales muestran que empagliflozina atraviesa

la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de empagliflozina durante el embarazo.

Lactancia:

No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes.

Empagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios sobre el efecto de empagliflozina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de empagliflozina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando empagliflozina se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

Se evaluó la seguridad de la empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en ensayos clínicos, ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina durante 18 a 24 semanas.

La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina en monoterapia fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia

cuando se usó con una sulfonilurea o con insulina.

En los estudios de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida o fracción de eyección preservada, aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2 y fueron tratados con 10 mg de empagliflozina o con placebo. La reacción adversa más frecuente de los estudios fue hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %). El perfil de seguridad global de la empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas.

Tabla de reacciones adversas:

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios controlados con placebo, según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferidos de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas (MedDRA) procedentes de los ensayos controlados con placebo y de la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis) ^a
	Raras	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a
	Frecuentes	Sed
	Poco frecuentes	Cetoacidosis diabética*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito (generalizado) Exantema
	Poco frecuentes	Urticaria Angioedema
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipovolemia ^a
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la micción ^a
	Poco frecuentes	Disuria
	Muy raras	Nefritis tubulointersticial
	Frecuentes	Aumento de los lípidos en suero ^a

Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular ^a Aumento del hematocrito ^a
^a ver a continuación para obtener información adicional * ver advertencias		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Hipoglucemia:

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios y fue similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, como tratamiento de adición a linagliptina y metformina y como asociado al tratamiento de referencia para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales.

Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5 %, empagliflozina 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % a lo largo de un ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples 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 no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1 %, empagliflozina 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % durante el ensayo de 52 semanas).

En los estudios de insuficiencia cardíaca, se observó una frecuencia similar de hipoglucemia cuando se utilizó como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 6,5 %; placebo: 6,7 %).

Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia):

No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en

pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales.

Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a 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 las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % a lo largo del ensayo de 78 semanas) y tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 0,5 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 1,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % durante un ensayo de 52 semanas).

En los estudios de insuficiencia cardíaca, se observó hipoglucemia grave con frecuencias similares en los pacientes con diabetes mellitus tratados con empagliflozina y con placebo como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 2,2 %; placebo: 1,9 %).

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales:

La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0 %, empagliflozina 25 mg: 3,9 %) en comparación con placebo (1,0 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada.

En los estudios de insuficiencia cardíaca, la frecuencia de estas infecciones fue más pronunciada en los pacientes con diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 2,3 %; placebo: 0,8 %) que en los pacientes sin diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 1,7 %; placebo: 0,7 %) cuando recibieron tratamiento con empagliflozina en comparación con el placebo.

Aumento de la micción:

El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5 %, empagliflozina 25 mg: 3,3 %) en comparación con placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (<1 %).

En los estudios de insuficiencia cardíaca, se observó un aumento de la micción con frecuencias similares en los pacientes tratados con empagliflozina y con placebo (empagliflozina 10 mg: 0,9 %; placebo 0,5 %).

Infecciones del tracto urinario:

La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0 % y 7,2 %) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres.

Hipovolemia:

La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, 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 con placebo (0,3 %). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3 %) o empagliflozina 25 mg (4,3 %) en comparación con placebo (2,1 %).

Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular:

La frecuencia general de pacientes con 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 tasa de la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento.

De manera uniforme, en un ensayo doble ciego controlado con placebo que comparó dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg con placebo asociadas al tratamiento de referencia en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe (media: 3 ml/min/1,73 m²). Posteriormente, la TFGe se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFGe media recuperó el nivel basal tras la suspensión del tratamiento, lo cual indica que en estos cambios de la función renal podrían estar implicados cambios hemodinámicos agudos.

Aumento de los lípidos séricos:

Los aumentos porcentuales medios con respecto al valor inicial para empagliflozina 10 mg y 25 mg en comparación con placebo, respectivamente, fueron: colesterol total, 4,9 % y 5,7 % frente a 3,5 %; colesterol-HDL, 3,3 % y 3,6 % frente a 0,4 %; colesterol-LDL, 9,5 % y 10,0 % frente a 7,5 %; triglicéridos, 9,2 % y 9,9 % frente a 10,5 %.

Aumento del hematocrito:

Los cambios medios del hematocrito con respecto al valor inicial fueron del 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 en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, el hematocrito retornó hacia los valores iniciales después de un periodo de seguimiento de 30 días tras la interrupción del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas:

En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100

mg de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad.

Empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.)

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

EMPAGLIFLOZINA_PROSP_DB_V01_EMA_SEP 2022_ARG

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

EMADIAN® 10
EMPAGLIFLOZINA
10 mg

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

EMADIAN® 25
EMPAGLIFLOZINA
25 mg

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

9 de febrero de 2024

DISPOSICIÓN N° 792

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60071

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000368-23-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
EMPAGLIFLOZINA 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676768
EMPAGLIFLOZINA 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676771



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 9 DE FEBRERO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 792

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60071

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MONTE VERDE S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7265

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EMADIAN 10

Nombre Genérico (IFA/s): EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EMPAGLIFLOZINA 10 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 20 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,4 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 43,6 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,4 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 2,4 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3,2 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 0,1992 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,4878 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,01 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,7781 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 0,0249 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE PREFERENTEMENTE ENTRE 15°C Y 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BK03

Acción terapéutica: Fármaco usado en la diabetes. Inhibidor del cotransportador de sodioglucosa de tipo 2 (SGLT2).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2: EMADIAN está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio: En monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia. Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Insuficiencia cardíaca: EMADIAN está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ CALLE 8 (EDIFICIO II)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO- ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: EMADIAN 25

Nombre Genérico (IFA/s): EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

EMPAGLIFLOZINA 25 mg

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 50 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1 LACTOSA 109 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,024 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,8675 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,47808 mg CUBIERTA 1 POLISORBATO 0,05976 mg CUBIERTA 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,57066 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE
PREFERENTEMENTE ENTRE 15°C Y 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BK03

Acción terapéutica: Fármaco usado en la diabetes. Inhibidor del cotransportador de sodioglucosa de tipo 2 (SGLT2).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2: EMADIAN está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio: En monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia. Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Insuficiencia cardíaca: EMADIAN está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ CALLE 8 (EDIFICIO II)	POCITO- ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------	---------	--	-------------------------------------	------------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO- ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO- ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000368-23-1



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090