



DISPOSICIÓN N° 11956

BUENOS AIRES, 25 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000380-15-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BOEHRINGER INGELHEIM S.A. en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11956

que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 22/12/2015 13:50:20 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-14356-15-1 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 11956

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial JARDIANCE® DUO y nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO - EMPAGLIFLOZINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., representante del laboratorio BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 30/10/2015 11:07:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 30/10/2015 11:07:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 14/12/2015 14:38:30.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,



DISPOSICIÓN N° 11956

CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000380-1



Firma Digital

CHIALE, Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalTag

Operator: 0x

Position: 18620

|

|

|

|

|

|

|

|

JARDIANCE® DUO

EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg
CLORHIDRATO DE METFORMINA 850 mg

Comprimidos recubiertos
BI Logo

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina..... 12,5 mg

Clorhidrato de Metformina..... 850 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio,
Agua purificada, Opadry rosa (02B240006) c.s.

Vía de administración: Oral.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en su envase original.

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25 °C

Venta bajo receta médica.

Presentación:

Blisters: Envase conteniendo 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación 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

Rheina, Alemania
CHALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Dir. Téc.: María Teles, Farmacéutica.

L:
FF:
FV:



firma Digital

TELES Maria Marta

2015 APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Todos los derechos reservados.
30535621159

JARDIANCE® DUO

EMPAGLIFLOZINA 5 mg
CLORHIDRATO DE METFORMINA 1000 mg

Comprimidos recubiertos
BI Logo

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....5 mg

Clorhidrato de Metformina.....1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry amarillo (02B220012) c.s.

Vía de administración: Oral.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en su envase original.

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25 °C

Venta bajo receta médica.

Presentación:

Blisters: Envase conteniendo 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación 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.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salt

Dir. Téc.: María Teles, Farmacéutica.



firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

L:

FF:

FV:



TELES María Marta

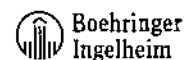
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Todos los derechos reservados.

30535621159

Proyecto de Rótulo
Envase secundario (estuche)



JARDIANCE® DUO

EMPAGLIFLOZINA 5 mg
CLORHIDRATO DE METFORMINA 850 mg

Comprimidos recubiertos
BI Logo

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....5 mg

Clorhidrato de Metformina.....850 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Sílice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry amarillo (02B220010) c.s.

Vía de administración: Oral.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en su envase original.

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25 °C

Venta bajo receta médica.

Presentación:

Blisters: Envase conteniendo 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación 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.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Dir. Téc.: María Teles, Farmacéutica!



Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

L:
FF:
FV:

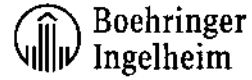


Firma Digital

TELES María Marta
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

2015 Boehringer Ingelheim S.A. Todos los derechos reservados.
30535621159

Proyecto de Rótulo
Envase primario (blíster)



JARDIANCE® DUO

EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg
CLORHIDRATO DE METFORMINA 1000 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Alemana - Vía oral

BI Logo

L:
FF:
FV:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

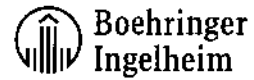


Firma Digital

TELES Maria Marta
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

2015
Todos los derechos reservados.

Proyecto de Rótulo
Envase primario (blíster)



JARDIANCE® DUO

EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg
CLORHIDRATO DE METFORMINA 850 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Alemana - Vía oral

BI Logo

L:
FF:
FV:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

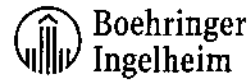


Firma Digital

TELES Maria Marta
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

2015
Todos los derechos reservados.
30535621159

Proyecto de Rótulo
Envase primario (blíster)



JARDIANCE® DUO

EMPAGLIFLOZINA 5 mg
CLORHIDRATO DE METFORMINA 850 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Alemana - Vía oral

BI Logo

L:
FF:
FV:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TELES Maria Marta

TELES Maria Marta
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
2015
30535621159
Todos los derechos reservados.

-----Información al Profesional-----

JARDIANCE DUO

EMPAGLIFLOZINA CLORHIDRATO DE METFORMINA

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición

Concentración 5 mg / 850 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....5 mg

Clorhidrato de Metformina.....850 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Sílice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry amarillo (02B220010) c.s.

Concentración 5 mg / 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....5 mg

Clorhidrato de Metformina.....1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Sílice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry amarillo (02B220012) c.s.

Concentración 12,5 mg / 850 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....12,5 mg

Clorhidrato de Metformina.....850 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Sílice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry rosa (02B240006) c.s.

Concentración 12,5 mg / 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....12,5 mg

Clorhidrato de Metformina.....1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Sílice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry púrpura (02B200006) c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

CÓDIGO ATC: A10BD20

INDICACIONES

Jardiance Duo está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

- cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado
- en los que no se logra un control adecuado con metformina o empagliflozina solas
- en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina (véase la sección Estudios clínicos)
- que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

ACCION FARMACOLOGICA

Modo de acción

La empagliflozina es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), con un valor de IC_{50} de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT-1 humano (IC_{50} de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en los intestinos. También se demostró una elevada selectividad para otros transportadores de glucosa (GLUT) responsables de la homeostasis de la glucosa en los diferentes tejidos.

La expresión de SGLT-2 en los riñones es elevada, mientras que en otros tejidos este transportador está ausente o su expresión es muy baja. Este transportador es el principal responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular hacia el torrente sanguíneo. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hiperglucemia, la cantidad de glucosa que se filtra y se reabsorbe es mayor.

La empagliflozina mejora el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la reducción de reabsorción de glucosa renal. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucurético varía en función de la concentración de glucosa en sangre y la TFG_e (tasa de filtración glomerular estimada). Mediante la inhibición del SGLT-2 en los pacientes con DMT2 e hiperglucemia, el exceso de glucosa se excreta a través de la orina.

En los pacientes con DMT2, la excreción de glucosa urinaria se incrementó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantiene durante el intervalo de 24 horas entre dosis. El aumento de la excreción de glucosa urinaria se mantuvo al final del período de tratamiento de 4 semanas, con un valor promedio de aproximadamente 78 g/día con dosis de empagliflozina de 25 mg administradas en una toma diaria. Este incremento de la excreción de glucosa urinaria condujo a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en los pacientes con DMT2.

La empagliflozina mejora los niveles plasmáticos de glucosa tanto pre- como posprandiales.



El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y la vía metabólica de insulina, y esto contribuye a que el riesgo de hipoglucemia con este fármaco sea bajo.

Se observó una mejoría de los marcadores sustitutos de la función de las células beta, incluyendo el HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment-B*) y el cociente proinsulina-insulina. Además, la excreción de glucosa urinaria desencadena un fenómeno de pérdida calórica, asociado con pérdida de grasa corporal y reducción del peso corporal.

La glucosuria que se observa con la empagliflozina está acompañada de una ligera diuresis que podría contribuir a una reducción moderada y sostenida de la presión arterial.

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce los valores de glucosa plasmática tanto basales como posprandiales. Este fármaco no estimula la secreción de insulina y, por ende, no provoca hipoglucemia.

El clorhidrato de metformina puede actuar a través de 3 mecanismos de acción:

- (1) reducción de la producción de glucosa hepática, mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis;
- (2) en los músculos, incrementando la sensibilidad a la insulina, lo cual se traduce en una mejor captación y utilización de la glucosa periférica; y
- (3) retardo de la absorción intestinal de la glucosa.

El clorhidrato de metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular a través de su acción sobre la glucógeno sintasa.

El clorhidrato de metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa (GLUT) de membrana conocidos hasta la fecha.

En los seres humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, el clorhidrato de metformina ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a mediano o largo plazo: el clorhidrato de metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Estudios clínicos

Un total de 4704 pacientes con diabetes de tipo 2 fueron tratados en 7 estudios clínicos doble ciego con control de placebo o activo de un mínimo de 24 semanas de duración, de los cuales 1109 pacientes recibieron empagliflozina 10 mg y 1863 recibieron empagliflozina 25 mg como complemento de una terapia con metformina. De ellos, un total de 794 pacientes estaban recibiendo metformina más terapia con insulina, de los cuales 266 pacientes recibieron empagliflozina 10 mg y 264 recibieron empagliflozina 25 mg como terapia complementaria.

Un total de 1360 pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2 fueron tratados durante 24 semanas en un estudio doble ciego de diseño factorial: 680 pacientes recibieron empagliflozina (12,5 mg o 5 mg) en combinación con metformina (1000 mg o 500 mg) dos veces al día, 167 pacientes recibieron empagliflozina 25 mg una vez al día, 172 pacientes recibieron empagliflozina 10 mg una vez al día, 170 pacientes recibieron metformina 1000 mg dos veces al día, y 171 pacientes recibieron metformina 500 mg dos veces al día.

El tratamiento con empagliflozina en combinación con metformina con o sin otro régimen de base (pioglitazona, sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina) condujo a mejoras clínicamente relevantes en los valores de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (FPG), peso corporal y presión arterial sistólica y diastólica. La administración de empagliflozina 25 mg condujo a una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el valor objetivo de HbA1c de menos del 7% y a un menor número de pacientes que requirieron rescate glucémico en comparación con empagliflozina 10 mg y placebo. Hubo una mejoría clínicamente significativa en los valores de HbA1c en todos los subgrupos de sexo, raza, región geográfica, tiempo desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e índice de masa corporal. En los pacientes de 75 años de edad o más, se observaron reducciones numéricamente menores en los valores de HbA1c con el tratamiento de empagliflozina. La presencia de valores más elevados de HbA1c en el nivel basal estuvo asociada con una mayor reducción de la HbA1c. La empagliflozina en combinación con la metformina en pacientes sin tratamiento previo condujo a reducciones clínicamente significativas en HbA1c, FPG, peso y BP.

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con metformina. El tratamiento con empagliflozina condujo a mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de FPG y presión arterial en comparación con placebo (Tabla 3).

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,62 % para empagliflozina 10 mg, -0,74 % para empagliflozina 25 mg y -0,01 % para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -2,39 kg para empagliflozina 10 mg, -2,65 kg para empagliflozina 25 mg y -0,46 kg para el placebo) y presión arterial (PAS [presión arterial sistólica]: cambio respecto del nivel basal de -5,2 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,8 mmHg para el placebo; PAD [presión arterial diastólica]: cambio respecto del nivel basal de -2,5 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,35 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

Tabla 3 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

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

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

* Valor p < 0,0001.

Tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

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

Tabla 4 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC [Casos Observados])² en el que se comparó la empagliflozina 10 mg en combinación con metformina frente a los componentes individuales

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

^a Administrado en dos dosis fraccionadas en partes iguales por día

^b Población de análisis completa (caso observado) usando MMRM. El modelo de MMRM incluyó: tratamiento, función renal, región, visita, interacción entre visita y tratamiento y valor basal de HbA1c; la FPG incluyó además el valor basal de FPG; el peso incluyó además el valor basal de peso corporal.

¹ Media ajustada por el valor basal

² Los análisis se realizaron sobre el Grupo completo de análisis (GCA) utilizando un enfoque de casos observados (OC)

* $p < 0,0062$ para HbA1c;

**Análisis de modo exploratorio: $p < 0,0002$ para FPG y $p < 0,0001$ para peso corporal.

Tabla 5 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC)² en el que se comparó la empagliflozina 25 mg en combinación con metformina frente a los componentes individuales

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

^a Administrado en dos dosis fraccionadas en partes iguales por día

^b Población de análisis completa (caso observado) usando MMRM. El modelo de MMRM incluyó: tratamiento, función renal, región, visita, interacción entre visita y tratamiento y valor basal de HbA1c; la FPG incluyó además el valor basal de FPG; el peso incluyó además el valor basal de peso corporal.

¹ Media ajustada por el valor basal

² Los análisis se realizaron sobre el Grupo completo de análisis (GCA) utilizando un enfoque de casos observados (OC)

* $p \leq 0,0056$ para HbA1c;

**Análisis de modo exploratorio: $p \leq 0,0001$ para FPG y $p < 0,0001$ para peso corporal.

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. El tratamiento con empagliflozina condujo a mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de FPG y presión arterial en comparación con placebo (Tabla 6).

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

Tabla 6 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina y una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total)

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina y una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	8,15	8,07	8,10
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7%²	9,3	26,3	32,2
N	224	225	215
FPG (mg/dl) [mmol/l]²			
Nivel basal (media)	151,7 [8,42]	151,0 [8,38]	156,5 [8,68]
Cambio respecto del nivel	5,5 [0,31]	-23,3 [-1,29]	-23,3 [-1,29]

basal ¹			
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 95%)		-28,8* (-34,32, -23,4) [-1,60* (-1,90, -1,30)]	-28,8* (-34,3, -23,3) [-1,60* (-1,90, -1,29)]
N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	76,23	77,08	77,50
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %²			
N	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Nivel basal (media)	128,8	128,7	129,3
Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

* Valor p < 0,0001.

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

La eficacia y seguridad de la empagliflozina en combinación con pioglitazona, con o sin metformina (el 75,5 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis ≥ 30 mg) con o sin metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas y el peso corporal, y a reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, en comparación con placebo (Tabla 47).

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,61 % para empagliflozina 10 mg, -0,70 % para empagliflozina 25 mg y -0,01 % para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para empagliflozina 25 mg y +0,50 kg para el placebo) y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,3 mmHg para el placebo, PAD: cambio respecto del nivel basal de -1,3 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,2 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

Tabla 7 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona con o sin metformina (Conjunto de Análisis Total)

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

PAS (mmHg) ^{2,3}			
Nivel basal (media)	125,7	126,5	126,125,9
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,232, -1,505)	-4,7 (-7,081, -2,374)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

* Valor p < 0,0001.

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina

En pacientes que no lograban un control adecuado con metformina, el tratamiento durante 24 semanas con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg, administradas junto con linagliptina 5 mg brindó mejorías estadísticamente significativas en los valores de HbA1c y FPG en comparación con linagliptina 5 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de empagliflozina más linagliptina 5 mg brindaron reducciones estadísticamente significativas en el peso corporal y la presión arterial. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0$ % y tratados con empagliflozina más linagliptina logró un valor objetivo de HbA1c de < 7 % en comparación con linagliptina 5 mg (Tabla 8). Las reducciones clínicamente significativas de la HbA1c se mantuvieron durante 52 semanas.

Tabla 8 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (OC) de empagliflozina y linagliptina como combinación de dosis fijas como tratamiento complementario de un régimen con metformina (Conjunto de Análisis Total)

	Empagliflozina /linagliptina (25 mg/5 mg)	Empagliflozina /linagliptina (10 mg/5 mg)	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 24 semanas					
Nivel basal (media)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del valor basal (media ajustada)	-1,2	-1,1	-0,6	-0,7	-0,7
Comparación vs. linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC 95 %) ²	-0,5 (-0,7, -0,3)*	-0,4 (-0,6, -0,2)*			
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 52 semanas¹					
Nivel basal (media)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del valor basal (media ajustada)	-1,2	-1,0	-0,7	-0,7	-0,5
Comparación vs. linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC 95 %) ²	-0,8 (-1,0, -0,6)*	-0,60 (-0,8, -0,4)*			
N	134	135	140	137	128
Peso corporal - 24					

semanas					
Nivel basal (media) en kg	85	87	88	86	85
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,0	-2,6	-3,2	-2,5	-0,7
Comparación vs. linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC 95 %) ⁴	-2,3 (-3,2, -1,4)*	-1,9 (-2,8, -1,1)*			
N	123	128	132	125	119
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 % - 24 semanas	62	58	33	28	36
Comparación vs. linagliptina 5 mg (cociente de probabilidades [OR]) (IC 95 %) ³	3,5 (1,9, 6,4)*	2,8 (1,6, 5,0)**			

¹No evaluado para la determinación de la significancia estadística debido al procedimiento analítico confirmatorio secuencial aplicado.

²Población de análisis completa (caso observado) usando MMRM. El modelo de MMRM incluyó: tratamiento, función renal, región, visita, interacción entre visita y tratamiento y valor basal de HbA1c.

³Población de análisis completa con los pacientes que no completaron considerados como fracasos. La regresión logística incluyó: tratamiento, función renal basal, región geográfica y valor basal de HbA1c.

⁴Población de Análisis Total usando la extrapolación de la última observación. El modelo ANCOVA incluyó: tratamiento, función renal, región, valor basal de peso corporal y valor basal de HbA1c.

* P < 0,0001

** P < 0,001

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

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

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

Tabla 9 Resultados de un estudio con control activo de 104 semanas (LOCF)⁴ en el que se comparó la empagliflozina frente a la glimepirida como tratamiento complementario a un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

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

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

³ LOCF, los valores posteriores a un rescate antihipertensivo se censuraron

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

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

** Valor p < 0,0001.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal

La eficacia y seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin administración de una terapia concomitante con metformina y/o una sulfonilurea (el 79,8 % de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base con metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 78 semanas de duración. Durante las 18 semanas iniciales, la dosis de insulina se debía mantener estable, pero se ajustó para lograr un valor de FPG <110 mg/dl en las 60 semanas siguientes.

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

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

Tabla 10 Resultados de un estudio controlado con placebo de 18 y 78 semanas (LOCF)² de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin metformina y/o una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total; Pacientes que Completaron)

Tratamiento complementario de un régimen de insulina basal +/- metformina o una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,10	8,26	8,34
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) en la Semana 78			
Nivel basal (media)	8,09	8,27	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferencia respecto del		-0,46*	-0,62* (-0,90, -0,34)

placebo ¹ (IC 97,5 %)		(-0,73, -0,19)	
N	112	127	110
Dosis de insulina basal (UI/día) en la semana 78			
Nivel basal (media)	47,84	45,13	48,43
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-6,66*** (-11,56, -1,77)	-5,92*** (-11,00, -0,85)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

² Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF)

* Valor p < 0,0001.

*** Valor p < 0,01.

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

La eficacia y seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de dosis diarias múltiples de insulina con o sin administración de una terapia concomitante de metformina (el 71,0% de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base con metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración. Durante las primeras 18 semanas y las últimas 12 semanas, la dosis de insulina se mantuvo estable, pero se ajustó para lograr niveles de glucosa preprandial < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] y niveles de glucosa posprandial < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] entre las semanas 19 y 40. En la semana 18, la empagliflozina brindó una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c en comparación con placebo (Tabla 811). Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c \geq 7,0 % (19,5 % para empagliflozina 10 mg, 31,0 % para empagliflozina 25 mg) logró un valor objetivo de HbA1c < 7 % en comparación con placebo (15,1 %).

En la semana 52, el tratamiento con empagliflozina condujo a un descenso estadísticamente significativo en los valores de HbA1c, a una reducción de la necesidad de insulina en comparación con placebo así como una reducción en los valores de FPG (cambio respecto del nivel basal de -0,3 mg/dl [-0,02 mmol/l] para placebo, -19,7 mg/dl [-1,09 mmol/l] para empagliflozina 10 mg, y -23,7 mg/dl [-1,31 mmol/l] para empagliflozina 25 mg), peso corporal y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -2,6 mmHg para placebo, -3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg y -4,0 mmHg para empagliflozina 25 mg, PAD: cambio respecto del nivel basal de -1,0 mmHg para el placebo, -1,4 mmHg para empagliflozina 10 mg y -2,6 mmHg para empagliflozina 25 mg).

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

Empagliflozina como complemento del tratamiento con insulina + metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,33	8,39	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) en la semana 52³			
Nivel basal (media)	8,25	8,40	8,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacientes (%) que lograron valores de < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 % en la semana 52⁴	26,5	39,8	45,8
N	188	186	189
FPG (mg/dl) [mmol/L] en la semana 52⁵			
Nivel basal (media)	151,6 [8,41]	159,1 [8,83]	150,3 [8,34]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,3 [-0,02]	-19,7 [-1,09]	-23,7 [-1,31]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 95 %)		-19,3 (-27,9, -10,8) [-1,07(-1,55, -0,6)]	-23,4 (-31,8, -14,9) [-1,30(-1,77, -0,83)]
N	115	118	117
Dosis de insulina (UI/día) en la semana 52³			
Nivel basal (media)	89,94	88,57	90,38
Cambio respecto del nivel basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22**(-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Peso corporal (kg) en la semana 52³			
Nivel basal (media)	96,34	96,47	95,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferencia respecto del placebo ¹		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

(IC 97,5 %)			
N	188	186	189
PAS (mmHg)⁵			
Nivel basal (media)	132,6	134,2	132,9
Cambio respecto del nivel basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferencia respecto del placebo ^{1,4} (IC 95%)		-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4(-3,7, 0,8)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

² Semana 18: GCA (Grupo completo de análisis); semana 52: PPS (Conjunto por Protocolo) - Pacientes que Completaron - 52

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

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

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

⁶ Semana 52: GCA

* Valor p < 0,0001.

** Valor p < 0,001.

Régimen de dos dosis diarias de empagliflozina frente a un régimen de una dosis diaria de empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina

La eficacia y seguridad de empagliflozina dos veces al día frente a una vez al día (dosis diaria de 10 mg y 25 mg) como tratamiento complementario en pacientes con un control glucémico insuficiente con la monoterapia de metformina fue evaluada en un estudio doble ciego controlado con placebo de 16 semanas de duración. Todos los tratamientos con empagliflozina condujeron a reducciones significativas en los valores de HbA1c respecto del nivel basal (media total 7,8 %) al cabo de 16 semanas de tratamiento en comparación con placebo. Los regímenes de dos dosis diarias de empagliflozina condujeron a reducciones comparables en los valores de HbA1c en comparación con los regímenes de una dosis diaria con una diferencia entre los tratamientos en términos de reducciones en los valores de HbA1c entre el nivel basal y la semana 16 de -0,02 % (IC 95 % -0,16, 0,13) para empagliflozina 5 mg dos veces al día frente a 10 mg una vez al día, y de -0,11 % (IC 95 % -0,26, 0,03) para empagliflozina 12,5 mg dos veces al día frente a 25 mg una vez al día.

Glucosa posprandial a las 2 horas

El tratamiento con empagliflozina como tratamiento complementario a un régimen de metformina o de metformina más una sulfonilurea condujo a una mejoría clínicamente significativa en los valores de glucosa posprandial a las 2 horas (prueba de tolerancia a los alimentos) a las 24 semanas (tratamiento complementario de un régimen de metformina, placebo (n=57): +5,9 mg/dl, empagliflozina 10 mg: (n=52): -46,0 mg/dl, empagliflozina 25 mg (n=58): -44,6 mg/dl; tratamiento complementario de un régimen de metformina más una sulfonilurea, placebo (n=35): -2,3 mg/dl, empagliflozina 10 mg: (n=44): -35,7 mg/dl, empagliflozina 25 mg (n=46): -36,6 mg/dl).

Pacientes con valores basales de HbA1c ≥ 9 %

En un análisis preespecificado de sujetos con valores basales de HbA1c ≥ 9,0 %, el tratamiento con empagliflozina 10 mg o 25 mg como tratamiento complementario de un régimen de metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en los valores



de HbA1c en la Semana 24 (promedio ajustado del cambio respecto del nivel basal de -1,49 % para empagliflozina 25 mg, de -1,40 % para empagliflozina 10 mg y de -0,44 % para placebo).

Peso corporal

En un análisis preespecificado de datos combinados de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina (el 68 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) condujo a un descenso del peso corporal en comparación con el placebo en la semana 24 (-2,04 kg para empagliflozina 10 mg, -2,26 kg para empagliflozina 25 mg y -0,24 kg para placebo) que se mantuvo hasta la semana 52 (-1,96 kg para empagliflozina 10 mg, -2,25 kg para empagliflozina 25 mg y -0,16 kg para placebo).

Presión arterial

La eficacia y seguridad de la empagliflozina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial que estaban recibiendo diferentes tratamientos antidiabéticos (el 67,8 % estaba siendo tratado con metformina con o sin otro fármaco antidiabético, incluyendo insulina) y hasta 2 tratamientos antihipertensivos (Tabla 12). El tratamiento con empagliflozina en un régimen de una toma diaria condujo a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c y en los valores medios de 24 horas de presión arterial sistólica y diastólica determinados por monitoreo ambulatorio de la presión arterial. El tratamiento con empagliflozina se tradujo en reducciones en los valores de PAS en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -0,67 mmHg para placebo, de -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -5,47 mmHg para la empagliflozina 25 mg) y en los valores de PAD en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -1,13 mmHg para placebo, de -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -3,02 mmHg para la empagliflozina 25 mg).

Tabla 12 Resultados de un estudio controlado con placebo de 12 semanas (LOCF)³ de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 con presión arterial no controlada (Conjunto de Análisis Total)

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) en la semana 12¹12			
Nivel basal (media)	7,90	7,87	7,92
Cambio respecto del nivel basal ² nivel basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferencia respecto del placebo ³ placebo ¹ (IC 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS 24 horas en la semana 12³12²			
Nivel basal (media)	131,72	131,34	131,18
Cambio respecto del nivel basal ⁴ nivel basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto del placebo ⁴ placebo ¹ (IC 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD 24 horas en la semana 12³12²			
Nivel basal (media)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto del nivel basal ⁵ nivel basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto del placebo ³ placebo ¹ (IC 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

² Extrapolación de la última observación (previa al rescate antihipertensivo) (LOCF) ³LOCF, los valores posteriores a la antihipertensivo se censuraron.

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

* Valor p < 0,0001.

** Valor p <= 0,0003.

En un análisis preespecificado de datos combinados de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina (el 68 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) condujo a un descenso en la presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg -3,9 mmHg, empagliflozina 25 mg -4,3 mmHg) en comparación con placebo (-0,5 mmHg) y a un descenso en la presión arterial diastólica (empagliflozina 10 mg -1,8 mmHg, empagliflozina 25 mg -2,0 mmHg) en comparación con placebo (-0,5 mmHg), en la semana 24, que se mantuvo hasta la semana 76.

Seguridad cardiovascular

En un metaanálisis prospectivo preespecificado de eventos cardiovasculares adjudicados en forma independiente recabados a partir de 12 estudios clínicos de fase 2 y 3 que



comprendieron 10.036 pacientes con diabetes tipo 2, la empagliflozina no incrementó el riesgo cardiovascular.

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

FARMACOCINETICA

Jardiance Duo

Los resultados de los estudios de bioequivalencia realizados en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de Jardiance Duo (empagliflozina/clorhidrato de metformina) de 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1000 mg son bioequivalentes a la coadministración de las correspondientes dosis de empagliflozina y metformina como comprimidos individuales.

La administración de 12,5 mg empagliflozina/1000 mg metformina en estado posprandial condujo a una reducción del 9 % en el AUC (área bajo la curva) y a una reducción del 28 % en la C_{max} correspondientes a empagliflozina, en comparación con la administración en ayunas. En el caso de la metformina, el AUC se redujo un 12 % y la C_{max} se redujo un 26 % en comparación con la administración en ayunas. El efecto observado de los alimentos en relación con la empagliflozina y con la metformina no se considera relevante desde el punto de vista clínico. No obstante, dado que se recomienda que la metformina se administre junto con las comidas, también se propone la administración junto con las comidas en el caso de Jardiance Duo.

Los datos que se brindan a continuación son hallazgos de estudios realizados con empagliflozina o metformina en forma individual.

Empagliflozina

Absorción

La farmacocinética de empagliflozina ha sido ampliamente caracterizada en voluntarios sanos y en pacientes con DMT2. Tras la administración por vía oral, la empagliflozina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 horas posdosis. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas se redujeron siguiendo un patrón bifásico con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. Los valores plasmáticos medios en estado de equilibrio dinámico para AUC y C_{max} fueron 1870 nmol.h y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y 4740 nmol.h/L y 687 nmol/L con empagliflozina 25 mg una vez al día, respectivamente. La exposición sistémica de la empagliflozina se incrementó de manera proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de las dosis únicas de empagliflozina fueron similares a aquellos del estado de equilibrio dinámico, lo que sugiere una farmacocinética lineal en lo que al tiempo se refiere. No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La farmacocinética de una dosis de 5 mg de empagliflozina administrada dos veces al día y de dosis de 10 mg de empagliflozina administrada una vez al día se comparó en sujetos sanos. La exposición total (AUC_{ss}) de empagliflozina a lo largo de un período de 24 horas con dosis de 5 mg administradas dos veces al día fue similar a la observada en el caso del régimen de dosis de 10 mg administrada una vez al día. Tal como se esperaba, el régimen de dosis de empagliflozina 5 mg administradas dos veces al día en comparación con el régimen de dosis de empagliflozina de 10 mg administrada una vez al día condujo a valores más bajos de C_{max} y a valores más altos de concentración plasmática valle (C_{min}) de empagliflozina.

La administración de 25 mg de empagliflozina tras la ingesta de una comida de alto contenido de grasas y alto contenido calórico condujo a un ligero descenso de la exposición; el AUC se redujo en aproximadamente un 16 % y la C_{max} se redujo en aproximadamente un 37 %, en comparación con los valores preprandiales registrados en ayunas. Este efecto de la ingesta de alimentos que se observó sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, con lo cual la empagliflozina puede tomarse con las comidas o alejado de ellas.

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio dinámico se estimó en un valor de 73,8 L, sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional. Tras la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozina a sujetos sanos, el particionamiento en los glóbulos rojos fue de aproximadamente el 36,8 % y el índice de unión a las proteínas plasmáticas fue del 86,2 %.

Metabolismo

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

Eliminación

La vida media de eliminación terminal aparente de la empagliflozina se estimó en un valor de 12,4 hs, 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 para 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 [^{14}C]-empagliflozina a sujetos sanos, aproximadamente el 95,6 % de la radioactividad relacionada con el fármaco fue eliminada en las heces (41,2 %) o en la orina (54,4 %). La mayor parte de la radioactividad



relacionada con el fármaco recuperada en las heces correspondía al 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 (TFGe: 60 a < 90 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe: 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), severa (TFGe: < 30 ml/min/1,73 m²) y en los pacientes con falla renal/ ESRD (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/ESRD 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 TFGe 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 los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina se incrementó aproximadamente un 23 %, 47 % y 75 % y la C_{max} se incrementó aproximadamente un 4 %, 23 % y 48 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. No se recomienda ningún ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia hepática sobre la base de los datos de farmacocinética observados.

Índice de masa corporal (IMC)

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

Género

No se requiere ningún ajuste de la posología en función del género. El género 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 IMC de 25 kg/m² en comparación con los pacientes de raza no asiática con un IMC de 25 kg/m².

Pacientes geriátricos

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

Pacientes pediátricos

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

Metformina

Absorción

Tras una dosis oral de metformina, el T_{max} se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg o de 850 mg de clorhidrato de metformina es de aproximadamente un 50-60 % en los sujetos sanos. Luego de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción del clorhidrato de metformina es saturable e incompleta. Se presume que la farmacocinética de la absorción del clorhidrato de metformina es no lineal.

Con las dosis y los regímenes posológicos recomendados del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se alcanzan dentro de un lapso de 24 a 48 horas y por lo general son inferiores a 1 µg/ml. En los estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) del clorhidrato de metformina no superaron los 5 µg/ml, ni siquiera con las dosis máximas.

La ingesta de alimentos reduce el grado de absorción y demora ligeramente la absorción del clorhidrato de metformina. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática pico un 40 % más baja, un descenso del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta la concentración plasmática pico. Se desconoce la relevancia clínica de estos descensos.

Distribución

El grado de unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina experimenta partición hacia los eritrocitos. El valor pico en sangre es menor que el pico



plasmático y aparece aproximadamente en el mismo tiempo. Es muy probable que los glóbulos rojos representen un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución (V_d) se ubicó en el rango de 63 a 276 L

Metabolismo

El clorhidrato de metformina se excreta principalmente inalterado en la orina. No se han identificado metabolitos en los seres humanos.

Eliminación

La depuración renal del clorhidrato de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que el clorhidrato de metformina se elimina mediante filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas. En presencia de un deterioro de la función renal, la depuración renal se reduce en forma proporcional a la disminución de la depuración de creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, lo que conduce a niveles incrementados de clorhidrato de metformina en el plasma.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los datos disponibles de sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no pudo hacerse una estimación confiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo en comparación con sujetos con función renal normal. Por ende, la dosis deberá adaptarse según consideraciones de eficacia clínica/tolerabilidad (véase la sección Dosificación, modo de administración).

Pacientes pediátricos

Estudio de dosis únicas: Tras la administración de dosis únicas de metformina de 500 mg, los pacientes pediátricos han evidenciado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio de dosis múltiples: Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática pico (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) fueron aproximadamente un 33 % y un 40 % más bajas, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Este aspecto tiene una relevancia clínica limitada, puesto que la dosis se ajusta en forma individual para cada caso en particular en función del control glucémico logrado.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina.

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Jardiance Duo debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, la dosis se puede aumentar a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de Jardiance Duo deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando Jardiance Duo se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia (véanse las secciones Interacciones y efectos secundarios-).

Para las diferentes dosis de metformina, Jardiance Duo se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Jardiance Duo debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de Jardiance Duo no está recomendado en pacientes con TFGe (tasa de filtración glomerular estimada) <45 ml/min/1,73 m² o CrCl (depuración de creatinina) <45 ml/min (véase la sección Contraindicaciones).

Jardiance Duo puede utilizarse en pacientes con TFGe de 45 – 59 ml/min/1,73 m² o CrCl de 45 – 59 ml/min únicamente si no existen otras condiciones que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica. La dosis máxima recomendada de metformina en dichos pacientes es de 500 mg administrados dos veces al día.

Se debe controlar estrechamente la función renal (véase la sección Advertencias y precauciones especiales).



Si la CrCl o la TFGe disminuyen a <45 ml/min o <45 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ respectivamente, se debe suspender inmediatamente el uso de Jardiance Duo (véase la sección Contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada

Debido a la posible disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, la dosis de metformina deberá ajustarse según la función renal. Se requiere una evaluación periódica de la función renal (véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Jardiance Duo en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes (véase la sección Composición)
- Cetoacidosis diabética
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal o disfunción renal moderada (etapa 3b) y severa (CrCl <45 ml/min o TFGe <45 ml/min/ $1,73\text{m}^2$).
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda, o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (véase la sección Interacciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Generalidades

Jardiance Duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2, incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

Si se presentan estos síntomas, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de Jardiance Duo, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer CAD mientras toman inhibidores del SGLT2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance Duo se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (véase la sección, Dosificación, modo de administración) en pacientes que requieran insulina.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal o empeoramiento agudo de la función renal. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o vómitos), al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide (AINE). En los cuadros agudos enunciados, se debe suspender temporariamente el uso de metformina.

Para evitar la acidosis láctica deben considerarse otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia (como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) (véase la sección Contraindicaciones).

El riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. Se debe instruir a los pacientes para que notifiquen estos signos de inmediato a



su médico en caso de presentarse, especialmente si los pacientes tuvieron previamente buena tolerancia al tratamiento con Jardiance Duo. Jardiance Duo debe suspenderse, al menos temporalmente, hasta que se aclare la situación. Luego deberá analizarse si se reanuda el uso de Jardiance Duo teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio en cada caso, así como la función renal.

Diagnóstico

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/l y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente- (véase la sección Sobredosificación).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la disminución de la función renal redundará en una reducción de la eficacia de la empagliflozina. El clorhidrato de metformina es excretado por los riñones. Por consiguiente, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo:

- como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal
- como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada

En caso de que la CrCl sea <45 ml/min o que la TFGe sea <45 ml/min/1.73m², el uso de Jardiance Duo está contraindicado (véase la sección Contraindicaciones).

El deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo en caso de deshidratación, o al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroideo- (AINE).

En estos casos, también se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Jardiance Duo.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse Jardiance Duo con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de Jardiance Duo está contraindicado debido al componente de la metformina (véase la sección Contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, Jardiance Duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes (véase la sección Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Jardiance Duo.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina (véase la sección Reacciones adversas). Las infecciones complicadas de las vías urinarias (p. ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede provocar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con TFGe >60 ml/min/1,73 m², Jardiance Duo debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo,



únicamente después de que se haya reevaluado la función renal y la misma no se haya deteriorado (véase la sección Interacciones).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (etapa 3a, TFGe 45 - 60 ml/min/1,73m²), Jardiance Duo debe suspenderse 48 horas antes de la administración de un medio de contraste yodado y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función renal y la misma no se haya deteriorado (véase la sección Interacciones).

Cirugía

Debido al componente metformina de este producto, Jardiance Duo debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal.

INTERACCIONES

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de 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 ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con la empagliflozina (véanse las secciones Posología y administración y Efectos secundarios)

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoenzimas del CYP450. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9, o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de

que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. En base a estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida en voluntarios sanos. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Existe un riesgo incrementado de acidosis láctica en la instancia de una intoxicación alcohólica aguda (particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) como consecuencia del componente metformina de Jardiance Duo (véase la sección Advertencias y precauciones especiales). Debe evitarse el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.

Los agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con metformina compitiendo por los sistemas de transporte tubulares renales que son comunes a ambos. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales indicó que la cimetidina, administrada en un régimen de 400 mg dos veces al día, incrementó la exposición



sistémica a la metformina (AUC) a razón de un 50 % y la C_{max} en un 81 %. Por lo tanto, debe considerarse la implementación de un monitoreo estrecho del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento para la diabetes en el caso de coadministración de agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a una insuficiencia renal, lo que podría dar lugar a la acumulación de la metformina y al riesgo de desarrollo de acidosis láctica. En pacientes con $TFGe > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función renal y la misma no se haya deteriorado (véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($TFGe$ entre 45 y 60 ml/min/1,73m^2), el tratamiento debe suspenderse 48 horas antes de la administración de un medio de contraste yodado y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función renal y la misma no se haya deteriorado aún más.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de Jardiance Duo o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance Duo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance Duo.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Jardiance Duo o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS:

Un total de 7052 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 4740 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 1270 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 2065 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 643 ó 1286 pacientes durante un mínimo de 76 semanas.

Los estudios de diseño doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina.

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la descripción de los efectos secundarios seleccionados).

No se identificó ningún efecto secundario adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con los efectos secundarios de los componentes individuales.

Tabla 1 Efectos secundarios (independientemente de la relación causal informada por el investigador) informados en pacientes que recibieron una combinación de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, clasificados por sistema y órgano (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	Empagliflozina y metformina
Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales^{1,2} Infección de las vías urinarias^{1,2}
Trastornos gastrointestinales ³	Náuseas³ Vómitos³ Diarrea³ Dolor abdominal³ Pérdida de apetito³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)¹ Acidosis láctica³ Disminución de la absorción de vitamina B12^{3,4}
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática³, Hepatitis³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito^{2,3} Urticaria³ Eritema³
Trastornos vasculares	Depleción de volumen²
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción² Disuria²

¹ Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

² Efectos secundarios identificados de la monoterapia de empagliflozina.

³ Efectos secundarios identificados, sobre la base del SmPC de metformina para la UE [1]

⁴ El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

⁵ Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con la mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

Descripción de los efectos secundarios seleccionados

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para los efectos secundarios independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar a la observada con placebo cuando la empagliflozina se administró como complemento de un régimen de metformina y como complemento de un régimen de pioglitazona +/- metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con el placebo cuando se la administró como complemento de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como complemento de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (véase la sección Dosificación, modo de administración; véase la Tabla 2 a continuación).

Hipoglucemia grave *eventos que requieren asistencia*

La frecuencia general de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (< 1 %) y similar para empagliflozina para placebo con una terapia de base de metformina

Tabla 2 Frecuencia de pacientes con eventos hipoglucémicos confirmados por estudio e indicación (1245.19, 1245.23 (met), 1245.23 (met+SU), 1245.33, 1245.49, 1276.1 y 1276.10 – TS)

Grupo de tratamiento	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
En combinación con metformina (1245.23 (met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Total casos confirmados (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + Sulfonilurea (1245.23 (met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Total casos confirmados (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con Pioglitazona +/- Metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Total casos confirmados (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal +/- Metformina (1245.33) (18 semanas¹ / 78 semanas)			
N	170	169	155
Total casos confirmados (%)	20,6% / 35,3%	19,5 / 36,1%	28,4% / 36,1%
Grave (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
En combinación con insulina MDI +/-Metformina (1245.49) (18 semanas¹ / 52 semanas)			
N	188	186	189
Total casos confirmados (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Grave (%)	1,6% / 1,6%	1,6% / 1,6%	0,5% / 0,5%
Empagliflozina BID versus QD como complemento de metformina (1276.10) (16 semanas)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	107	439	437
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,5%	0,2%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo (1276.1²) (24 semanas)			
	Met 500/1000 mg BID	Empa 10/25 mg QD	Empa (5/12,5 mg) + Met (500/1000 mg) BID
N	341	339	680
Total casos confirmados (%)	0,6%	0,6%	1,0%
Grave (%)	0%	0%	0%

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

Grave: requirió asistencia

¹ La dosis de insulina como medicación de base debía ser estable durante las primeras 18 semanas

² Ocho grupos de tratamiento: 4 tratamientos combinados de empagliflozina (5 mg o 12,5 mg BID) y metformina (500 o 1000 mg BID) y tratamiento con los componentes individuales de empagliflozina (10 mg o 25 mg QD) o metformina (500 mg o 1000 mg BID).

MDI: dosis diarias múltiples de insulina

BID: dos dosis diarias

QD: una dosis diaria

Fuente de datos: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33

[U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1276.1 [c02661969, Tabla 15.3.1.3:4]; 1276.10 [c02092828-02, Tabla 15.3.2.3:3]

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (8,8 %) en comparación con empagliflozina 25 mg más metformina (6,6 %) o placebo más metformina (7,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para la combinación de empagliflozina más metformina en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias fue similar a la observada con placebo. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con el régimen de empagliflozina 10 mg más metformina, en comparación con placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en el caso de empagliflozina 25 mg más metformina. Las frecuencias de infecciones de las vías urinarias fueron bajas en el caso de los pacientes de sexo masculino y estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los eventos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina 10 mg más metformina (4,0 %) y para empagliflozina 25 mg más metformina (3,9 %) en comparación con placebo más metformina (1,3 %), y fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina más metformina en comparación con el placebo en las pacientes de sexo femenino. La diferencia en términos de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad severa.

Aumento de la micción

Tal como era de esperar por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (3,0 %) y empagliflozina 25 mg más metformina (2,9 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo más metformina (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y empagliflozina, ambos con un régimen de base de metformina (< 1%).

Depleción de volumen

La frecuencia general de depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue baja y comparable a la observada en el caso de placebo (empagliflozina 10 mg más metformina (0,6 %), empagliflozina 25 mg más metformina (0,3 %) y placebo más metformina (0,1 %).



El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, los eventos de depleción de volumen han sido informados en un único paciente tratado con empagliflozina 25 mg más metformina.

SOBREDOSIFICACION:

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada, fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 800 mg en los seres humanos.

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede dar lugar a un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. El método más efectivo para eliminar del organismo el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis, en tanto que la remoción de la empagliflozina mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

"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"

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original.

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25 °C

PRESENTACION

Blisters: Envase conteniendo 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivo.

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

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.



Bingerstrasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Industria Alemana

Argentina:

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Directora Técnica: María Teles, Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión:

Tel. (011) 4704-8333



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

A logo for digital signature, featuring a stylized signature and the text "Firma Digital".

TELES Maria Marta

APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
30535621159

Proyecto de Rótulo
Envase primario (blíster)



JARDIANCE® DUO

EMPAGLIFLOZINA 5 mg
CLORHIDRATO DE METFORMINA 1000 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Alemana - Vía oral

BI Logo

L:
FF:
FV:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Firma Digital

TELES Maria Marta
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
30535621159

2015 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.



-----Información para el paciente -----

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, debido a que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que es posible que deba volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que podría perjudicarlos.
- Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de efectos secundarios que no figuran en este prospecto. Ver sección 4.

JARDIANCE DUO

**EMPAGLIFLOZINA
CLORHIDRATO DE METFORMINA**
Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición

Concentración 5 mg / 850 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....5 mg
Clorhidrato de Metformina.....850 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry amarillo (02B220010) c.s.

Concentración 5 mg / 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....5 mg
Clorhidrato de Metformina.....1000 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry amarillo (02B220012) c.s.

Concentración 12,5 mg / 850 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....12,5 mg
Clorhidrato de Metformina.....850 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry rosa (02B240006) c.s.

Concentración 12,5 mg / 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....12,5 mg
Clorhidrato de Metformina.....1000 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Opadry púrpura (02B200006) c.s.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jardiance Duo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Jardiance Duo
3. Cómo tomar Jardiance Duo
4. Posibles efectos secundarios

1. Qué es Jardiance Duo y para qué se utiliza

Jardiance Duo es un medicamento para la diabetes que contiene dos principios activos denominados empagliflozina y metformina.

- La empagliflozina actúa bloqueando una proteína de los riñones, denominada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que evita que la glucosa (azúcar presente en la sangre) se pierda 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 el azúcar presente en la sangre se elimine a través de la orina. Esto contribuye a reducir los niveles de azúcar en sangre, que son demasiado elevados en pacientes con diabetes tipo 2.
- La metformina actúa de forma distinta para reducir los niveles de azúcar en sangre, principalmente bloqueando la producción de glucosa en el hígado.

Jardiance Duo se añade a la dieta y al ejercicio para tratar la diabetes tipo 2 en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) que no pueden controlarse añadiendo metformina sola o metformina con otros medicamentos para la diabetes.

Jardiance Duo también se puede combinar con otros medicamentos. Puede tratarse de medicamentos administrados por vía oral o insulina administrada mediante inyección.

Asimismo, Jardiance Duo se puede utilizar como alternativa a la toma de empagliflozina y metformina como comprimidos individuales. Para evitar una sobredosis, no continúe tomando los comprimidos separados de empagliflozina y metformina si está tomando este medicamento.

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

¿Qué es la diabetes tipo 2?

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Jardiance Duo

No tome Jardiance Duo:

- si es alérgico a la empagliflozina, a la metformina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos los excipientes);
- si tiene niveles elevados de "cuerpos cetónicos" en orina o en sangre, detectados mediante pruebas de laboratorio. Esto puede ser 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 ha tenido un precoma diabético;
- si tiene problemas de riñón;
- si tiene una infección grave;
- si ha perdido gran cantidad de agua del cuerpo (deshidratación), por ejemplo, debido a una diarrea grave o de larga duración, o si ha vomitado varias veces seguidas;



- si ha sufrido recientemente un ataque al corazón o tiene problemas graves de circulación, como "shock" o dificultades respiratorias;
- si tiene problemas de hígado;
- si bebe alcohol en exceso, ya sea todos los días o solo ocasionalmente (ver sección "Toma de Jardiance Duo con alcohol").

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Jardiance Duo:

- si tiene "diabetes tipo 1": este tipo de diabetes comienza normalmente en la juventud y su organismo no produce insulina;
- 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 secundarios", en el apartado "Deshidratación";
- si tiene 85 años de edad o más, dado que no debe comenzar a tomar Jardiance Duo;
- si tiene náuseas, diarrea o fiebre, o si no es capaz de comer o beber. Estas afecciones pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar Jardiance Duo hasta que se recupere para evitar la pérdida excesiva de líquidos en el organismo;
- si tiene una infección grave en el riñón o en las vías urinarias, junto con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar Jardiance Duo hasta que se recupere;
- si necesita que le inyecten un agente de contraste que contenga yodo, por ejemplo, antes de una radiografía o un escaneo. Deberá informar a su médico y dejar de tomar este medicamento antes de o en el momento de la radiografía y durante 2 o más días después, según cómo estén funcionando sus riñones. El tratamiento con agentes de contraste yodados puede reducir su función renal y aumentar el riesgo de efectos secundarios debido al componente metformina. Asegúrese de pedirle consejo a su médico sobre cuándo puede volver a iniciar el tratamiento;
- si se va a someter a una operación con anestesia. Debe dejar de tomar Jardiance Duo al menos 48 horas antes de la cirugía programada con anestesia general, espinal o epidural y no reanudarlo hasta que hayan transcurrido por lo menos 48 horas. Debido al componente metformina, la administración concomitante de anestesia puede aumentar el riesgo de efectos secundarios. Siga las instrucciones de su médico sobre cuándo suspender y reanudar la toma del medicamento.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una enfermedad debida a la acumulación de ácido láctico en la sangre que puede producirse en pacientes que toman medicamentos que contienen metformina (ver sección 4, "Posibles efectos secundarios"). Es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital. Si experimenta algunos de los signos de acidosis láctica, que incluyen náuseas o vómitos, dolor de estómago, debilidad intensa, calambres musculares, pérdida de peso inexplicable, respiración acelerada o sensación de frío o malestar, deje de tomar Jardiance Duo inmediatamente y póngase en contacto con un médico o acuda al hospital más cercano de inmediato. Lleve consigo el envase del medicamento.

Funcionamiento de los riñones

Le harán un exámen de los riñones mediante un análisis de sangre antes de que comience a tomar este medicamento y mientras lo esté tomando.

Glucosa en orina

Debido al modo de acción de este medicamento, su orina dará positivo para glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

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

Toma de Jardiance Duo con otros medicamentos

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

Es importante que informe a su médico si está tomando:



- un medicamento utilizado para eliminar líquidos del organismo (diurético), dado que Jardiance Duo puede aumentar el riesgo de pérdida excesiva de líquido. Es posible que su médico le pida que deje de tomar Jardiance Duo. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquido del cuerpo se incluyen en la sección 4 "Posibles efectos secundarios".
- otros medicamentos que disminuyen la cantidad de azúcar en sangre, como la insulina o una "sulfonilurea". Es posible que su médico decida reducir la dosis de estos otros medicamentos para evitar que sus niveles de azúcar en sangre bajen demasiado (hipoglucemia).
- cimetidina, un medicamento utilizado para tratar problemas de estómago.
- broncodilatadores (agonistas beta-2), que se utilizan para tratar el asma.
- corticosteroides (administrados por vía oral, inyección o inhalación), que se utilizan para tratar la inflamación en enfermedades como el asma y la artritis.
- medicamentos que contienen alcohol (ver sección "Toma de Jardiance Duo con alcohol").
- agentes de contraste yodados (medicamentos utilizados durante una radiografía; ver sección 2 "Advertencias y precauciones").

Toma de Jardiance Duo con alcohol

Existe un mayor riesgo de contraer acidosis láctica después del consumo excesivo de alcohol (especialmente en caso de ayunas, desnutrición o enfermedad del hígado). Por lo tanto, evite el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol mientras esté tomando Jardiance Duo (ver sección 4, "Posibles efectos secundarios").

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período 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 tome Jardiance Duo si está embarazada. Se desconoce si este medicamento es perjudicial para el feto.

La metformina pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la empagliflozina pasa a la leche materna. No tome Jardiance Duo si está en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Jardiance Duo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja.

Tomar este medicamento en combinación con los medicamentos denominados 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 alteraciones en la visión, que pueden afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si se siente mareado mientras toma Jardiance Duo.

3. Cómo tomar Jardiance Duo

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

Qué cantidad tomar

La dosis de Jardiance Duo varía según su afección y las dosis de medicamentos para la diabetes que esté tomando en la actualidad. Su médico le ajustará la dosis según sea necesario y le indicará exactamente qué concentración del medicamento debe tomar.

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. Normalmente, su médico iniciará el tratamiento con Jardiance Duo recetando la concentración de comprimido que proporcione la misma dosis de metformina que ya está tomando (850 mg o 1 000 mg dos veces al día), y la dosis más baja de empagliflozina (5 mg dos veces al día). Si ya está tomando los dos medicamentos por separado, su médico iniciará el tratamiento con los comprimidos de Jardiance Duo que le proporcionen la misma cantidad de ambos.

Toma de este medicamento

- Ingiera el comprimido entero con agua.
- Tome los comprimidos con alimentos para reducir la probabilidad de sufrir molestias en el estómago.
- Tome el comprimido dos veces al día por vía oral.

Su médico puede recetarle Jardiance Duo 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. Es posible que su médico deba ajustar las dosis para controlar sus niveles de azúcar en sangre.

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

Si toma más Jardiance Duo del que debe

Si toma más comprimidos de Jardiance Duo de los que debe, puede experimentar acidosis láctica. Los síntomas de la acidosis láctica incluyen náuseas o vómitos, dolor de estómago, calambres musculares, cansancio intenso o dificultad respiratoria. Si experimenta alguno de estos síntomas, es posible que necesite tratamiento hospitalario inmediato, ya que la acidosis láctica puede producir el coma. Deje de tomar este medicamento inmediatamente y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano enseguida (ver sección 4). Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvida tomar Jardiance Duo

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no se acuerda hasta que sea el momento de tomar la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y reanude la pauta habitual. No tome una dosis doble de este medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con Jardiance Duo

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

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

4. Posibles efectos secundarios

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

Deje de tomar Jardiance Duo y acuda a un médico lo antes posible si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves o potencialmente graves:

Acidosis láctica. La metformina, uno de los principios activos de este medicamento, puede causar un efecto secundario muy raro (puede afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas), pero grave, denominado "acidosis láctica", que consiste en la acumulación de ácido láctico en la sangre que puede ocasionar la muerte. La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital. Afecta sobre todo a pacientes cuyos riñones no funcionan adecuadamente.

Los signos de la "acidosis láctica" son:

- náuseas
- vómitos, dolor de estómago
- calambres musculares
- cansancio intenso
- dificultad respiratoria

Si experimenta alguno de estos síntomas, es posible que requiera tratamiento hospitalario inmediato, ya que la acidosis láctica puede producir el coma. Deje de tomar este medicamento inmediatamente y póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano enseguida. Lleve consigo el envase del medicamento.



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

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

Si toma Jardiance Duo 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 experimenta alguno de los signos citados anteriormente. Si tiene síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre, ingiera comprimidos de glucosa, tome un refrigerio con alto contenido de azúcar o beba un jugo de fruta. Mida sus niveles de azúcar, si es posible, y descanse.

Infección de las vías urinarias, observada frecuentemente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

Los signos de infección las vías urinarias son:

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

La urgencia para orinar u orinar con más frecuencia pueden deberse a la forma en la que actúa Jardiance Duo, pero también pueden ser signos de infección las vías urinarias. Por lo tanto, si experimenta un aumento de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

Deshidratación, observada con poca frecuencia (puede afectar hasta a 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 secundarios ocurridos mientras se toma Jardiance Duo:

Muy frecuentes

- náuseas, vómitos
- diarrea o dolor de estómago
- pérdida del apetito

Frecuentes

- infección genital por levaduras (candidiasis)
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con mayor frecuencia
- picor
- cambios en el gusto de los alimentos

Poco frecuentes

- esfuerzo o dolor al vaciar la vejiga

Muy infrecuentes

- disminución de los niveles de vitamina B12 en sangre
- anomalías en las pruebas de la función hepática, inflamación del hígado (hepatitis)
- enrojecimiento de la piel (eritema) o exantema con picor (ronchas)

Notificación de efectos secundarios

Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos secundarios que no figuran en este prospecto.



"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".

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

- Conservar en su envase original.
- No almacenar a temperatura ambiente superior a 25 °C.
- No usar este medicamento después de su fecha de expiración.

PRESENTACION

Blisters: Envase conteniendo 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivo.

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

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Bingerstrasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Industria Alemana

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A.
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.
Directora Técnica: María Teles, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Fecha de última revisión:

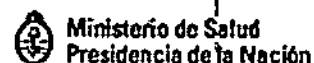
Tel. (011) 4704-8333



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TELES Maria Marta
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
30535621159



27 de octubre de 2016

DISPOSICIÓN N° 11956

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

CERTIFICADO N° 58154

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000380-15-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	643313
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - EMPAGLIFLOZINA 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	643284
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	643297
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	643300

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 1492

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 669



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 25 DE OCTUBRE DE 2016.

DISPOSICIÓN N° 11956
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58154

El Administrador 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

Titular de especialidad medicinal: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Representante en el país: BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 9782

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: JARDIANCE® DUO

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 850 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - EMPAGLIFLOZINA 5 mg

Excipiente (s)

ALMIDON DE MAIZ 54,721 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 80,24 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 5,015 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 8,024 mg NÚCLEO 1
OPADRY AMARILLO 02B220010 17 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Jardiance Duo está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 • cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado • en los que no se logra un control adecuado con

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAO), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

metformina o empagliflozina solas • en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina (véase la sección Estudios clínicos) • que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d) Control de calidad:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.	6512/2014	JUANA AZURDUY 1534	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

País de elaboración:

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Nombre comercial: JARDIANCE® DUO

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 12,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg

Excipiente (s)

ALMIDON DE MAIZ 57,76 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 5,9 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9,44 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 94,4 mg NÚCLEO 1
OPADRY PURPURA 02B200006 19 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO

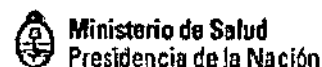
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Jardiance Duo está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 • cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado • en los que no se logra un control adecuado con metformina o empagliflozina solas • en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina (véase la sección Estudios clínicos) • que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASSE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.	6512/2014	JUANA AZURDUY 1534	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración:

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Nombre comercial: JARDIANCE® DUO

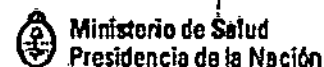
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 5 mg

Excipiente (s)

ALMIDON DE MAIZ 65,26 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9,44 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 94,4 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 5,9 mg NÚCLEO 1
OPADRY AMARILLO 02B220012 19 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 809
(C1084AAD), CABA



Código ATC: A10BD

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Jardiance Duo está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 • cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado • en los que no se logra un control adecuado con metformina o empagliflozina solas • en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina (véase la sección Estudios clínicos) • que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.	6512/2014	JUANA AZURDUY 1534	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración:

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Nombre comercial: JARDIANCE® DUO

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 850 mg - 12,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg

Excipiente (s)

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

ALMIDON DE MAIZ 47,221 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 80,24 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 5,015 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 8,024 mg NÚCLEO 1
OPADRY ROSA 02B240006 17 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Jardiance Duo está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 • cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado • en los que no se logra un control adecuado con metformina o empagliflozina solas • en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina (véase la sección Estudios clínicos) • que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

con cada fármaco por separado

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	BINGER STRASE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH	SIEMENSSTRABE 1	BÖNEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.	UP'N NIEN ESCH 14	GREVEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	-----------------------------------	------------------------	-----------	------

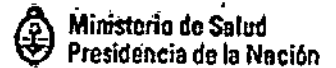
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



BOEHRINGER INGELHEIM S.A.	6512/2014	JUANA AZURDUY 1534	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------------------	-----------	--------------------	--	---------------------

País de elaboración:

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000380-15-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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