



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-8367-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 5 de Octubre de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000017-23-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000017-23-5 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. 4° 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. 4° 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 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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección 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 ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

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 ENCLYNA y nombre/s genérico/s EMPAGLIFLOZINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. , representante del laboratorio BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH .

ARTICULO 2º - Autorízanse 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_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2023 12:19:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2023 12:19:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2023 12:19:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 31/08/2023 12:19:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 31/08/2023 12:19:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 31/08/2023 12:19:58 .

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

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 y de control correspondiente.

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

ARTICULO 6º - 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°: 1-0047-2001-000017-23-5

nm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.10.05 16:37:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ENCLYNA®
EMPAGLIFLOZINA 25 mg

Comprimidos recubiertos

BI Logo

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina..... 25 mg

Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® (Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Talco, Macrogol 400, Óxido de hierro amarillo) 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 y a temperatura ambiente hasta 30° C.

Venta bajo receta médica.

Presentación:

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

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 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) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

L:

FV:



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300

2023 Boehringer Ingelheim, Argentina

Todos los derechos reservados.



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Enclyna®
Empagliflozina 10 mg y 25 mg**

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

**Composición
Cada comprimido recubierto contiene:**

Empagliflozina 25 mg
Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® (Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Talco, Macrogol 400, Oxido de hierro amarillo) c.s.

Empagliflozina 10 mg
Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® (Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Talco, Macrogol 400, Oxido de hierro amarillo) c.s.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o quien esté a su cuidado
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o quien esté a su cuidado, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Vea la sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es ENCLYNA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ENCLYNA
3. Cómo tomar ENCLYNA
4. Posibles efectos adversos

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

Qué es Enclyna

ENCLYNA contiene el principio activo empagliflozina.

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

Para qué se utiliza Enclyna

ENCLYNA es un medicamento de venta bajo receta que se usa para:

- reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca, cuando el corazón no puede bombear suficiente sangre al resto del cuerpo.
- reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes tipo 2 que también tienen enfermedad cardiovascular conocida.
- disminuir los niveles de azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2, en combinación con dieta y ejercicio.

ENCLYNA no está indicado para personas con diabetes tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre o en la orina).

ENCLYNA no está indicado para reducir el nivel de azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2 que tengan problemas renales graves, porque puede no funcionar.

Se desconoce si ENCLYNA es seguro y eficaz en niños.

Cómo actúa Enclyna

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

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

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

¿Qué es la diabetes tipo 2?

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

¿Qué es la insuficiencia cardíaca?

En la insuficiencia cardíaca, el corazón no funciona tan bien como debería. Esto significa que el corazón no puede bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo. Los síntomas más habituales de insuficiencia cardíaca son sensación de falta de aire, fatiga, cansancio e hinchazón de los tobillos.

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

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico y(o farmacéutico) antes de empezar a tomar ENCLYNA:

- Si experimenta una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio poco habituales, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor, póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato. Estos síntomas pueden ser un signo de “cetoacidosis”, un problema raro, pero grave, y a veces potencialmente mortal, que puede aparecer con la diabetes debido al aumento en los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, detectados mediante análisis. El riesgo de desarrollar cetoacidosis podría aumentar con el ayuno prolongado, un consumo excesivo de alcohol, la deshidratación, las reducciones súbitas en la dosis de insulina o una necesidad más alta de insulina debido a cirugía mayor o enfermedad grave.
- Si tiene “diabetes tipo 1”. Este tipo de diabetes comienza normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina. Enclyna no se toma para tratar la diabetes tipo 1.
- Si tiene problemas graves de riñón o de hígado; puede que, dependiendo de su enfermedad, su médico le pida que tome otro medicamento.
- podría estar en riesgo de deshidratación, por ejemplo:
 - si tiene náuseas, diarrea o fiebre, o si no es capaz de comer o beber;
 - si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos) o reducen la tensión arterial;
 - si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos) o reducen la tensión arterial;
 - si tiene más de 75 años de edad.

Los posibles signos se incluyen en la sección 4 “Posibles eventos adversos” en el apartado “deshidratación”. Su médico puede pedirle que deje de tomar Enclyna hasta que se recupere para prevenir una pérdida excesiva de líquidos. Pregúntele cómo prevenir la deshidratación.

- Si tiene una infección seria en el riñón o en el tracto urinario con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar ENCLYNA hasta que se recupere.

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

Cuidado de los pies

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

Glucosa en orina

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

Niños y adolescentes

ENCLYNA no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años

Toma de ENCLYNA con otros medicamentos

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

ENCLYNA influye poco sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

ENCLYNA contiene lactosa

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

Enclyna contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente "sin sodio".

3. ¿Cómo tomar ENCLYNA?

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

¿Qué cantidad tomar?

La dosis recomendada de ENCLYNA es un comprimido de 10 mg una vez al día. Si usted tiene

diabetes mellitus tipo 2 su médico decidirá si su dosis debe aumentarse a 25 mg una vez al día, si es necesario para ayudar a controlar el nivel de azúcar en sangre.

- Su médico puede limitar su dosis a 10 mg una vez al día si usted tiene un problema de riñón.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para usted. No cambie su dosis a menos que su médico así se lo indique.

Toma de este medicamento

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

Si usted tiene diabetes mellitus tipo 2 su médico puede recetarle ENCLYNA junto con otro medicamento para la diabetes. Recuerde tomar todos los medicamentos tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

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

Si toma más ENCLYNA del que debe

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

Si olvidó tomar ENCLYNA

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

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

Si interrumpe el tratamiento con ENCLYNA

No deje de tomar ENCLYNA sin consultarlo antes a su médico. Si usted tiene diabetes mellitus tipo 2 sus niveles de azúcar en sangre pueden aumentar si interrumpe el tratamiento con ENCLYNA.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Póngase en contacto con su médico o con el hospital más cercano de inmediato si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Reacción alérgica grave

Los posibles signos de reacción alérgica grave pueden incluir: hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, que puede provocar dificultad al respirar o al tragar

Las reacciones alérgicas graves pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas mientras toman Enclyna para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Para los pacientes que toman Enclyna para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, los datos disponibles no permiten estimar la frecuencia.

Cetoacidosis diabética

Estos son los signos de la cetoacidosis diabética (Ver también “Advertencias y precauciones”):

- aumento en los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- pérdida rápida de peso
- náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia o cansancio poco habituales
- olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor.

Esto se puede producir independientemente de su nivel de glucosa en sangre. Su médico puede decidir interrumpir de forma temporal o permanente el tratamiento con Enclyna.

La cetoacidosis diabética puede afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

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

Nivel bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia)

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

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

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

La hipoglucemia puede afectar a más de 1 de cada 10 personas que toman Enclyna para la diabetes mellitus tipo 2 y hasta esa misma proporción de 1 de cada 10 personas que lo toman para la insuficiencia cardíaca.

Infección del tracto urinario

Los signos de una infección del tracto urinario son:

- sensación de quemazón al orinar
- orina con aspecto turbio

- dolor en la pelvis o en la parte media de la espalda (cuando los riñones están infectados)

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

La infección del tracto urinario puede afectar hasta 1 de cada 10 personas.

Deshidratación

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

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

La deshidratación puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes que toman Enclyna para la insuficiencia cardíaca y hasta 1 de cada 100 personas que lo toman para la diabetes mellitus tipo 2.

Otros efectos adversos mientras se toma ENCLYNA para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Frecuentes

- infecciones genitales por hongos (candidiasis)
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con más frecuencia
- picazón (prurito)
- exantema o enrojecimiento de la piel que puede producir picazón e incluir protuberancias, secreción de fluido o ampollas
- sed
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de grasas en sangre (colesterol)
- estreñimiento (empagliflozina 10 mg)

Poco frecuentes

- ronchas
- esfuerzo o dolor al vaciar la vejiga
- los análisis de sangre pueden mostrar una disminución de la función de los riñones (creatinina o urea)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la cantidad de glóbulos rojos presentes en su sangre (hematocrito)
- estreñimiento (empagliflozina 25 mg)

Frecuencia desconocida

- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier). Es una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano. Se presenta con dolor o molestias, enrojecimiento e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre y malestar general. Ante la presencia de estos síntomas consultar inmediatamente a su médico.

Otros efectos secundarios de Enclyna, cuando se lo toma para la insuficiencia cardíaca

Frecuentes

- infección fungal genital (candidiasis)
- picor
- erupción o enrojecimiento de la piel, que puede picar e incluir protuberancias, supuración líquida o ampollas
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de los lípidos (colesterol) en sangre
- estreñimiento

Poco frecuentes

- urticaria
- mayor micción de lo habitual o mayor frecuencia de micciones
- esfuerzo o dolor al orinar
- sed
- los análisis de sangre pueden mostrar una disminución de la función renal (creatinina o urea)
- los análisis de sangre pueden mostrar aumentos en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (hematocrito)

Raro

- fascitis necrotizante del perineo o gangrena de Fournier (una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o el área entre los genitales y el ano)

Comunicación de efectos adversos

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

SOBREDOSIFICACION:

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original y a temperatura ambiente hasta 30° C.

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

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

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

PRESENTACION:

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

Fabricado por:

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

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

Argentina:

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

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel.: (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión:

v.19

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

**Enclyna®
Empagliflozina 10 mg y 25 mg**

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

**Composición
Cada comprimido recubierto contiene:**

Empagliflozina 25 mg
Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® (Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Talco, Macrogol 400, Oxido de hierro amarillo) c.s.

Empagliflozina 10 mg
Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® (Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Talco, Macrogol 400, Oxido de hierro amarillo) c.s.

ACCION TERAPEUTICA: Hipoglucemiante. Inhibidor de SGLT2
CÓDIGO ATC: A10BK03.

INDICACIÓN DE USO:

ENCLYNA es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) indicado:

- para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca.
- para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.
- como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de uso

ENCLYNA no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes [ver Advertencias y precauciones).

ENCLYNA no está recomendado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con un valor de eGFR inferior a 30 ml/min/1,73 m².

ACCION FARMACOLOGICA:

La empagliflozina es un inhibidor competitivo selectivo, reversible, altamente potente (IC₅₀ de 1,3 nmol) del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). La empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa, importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es

5000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 es altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa proveniente del filtrado glomerular y la devuelve a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

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

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

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

La empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta el transporte de sodio hacia el túbulo distal. Esto puede tener un efecto sobre varias funciones fisiológicas, entre otras, el aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y la reducción de la presión intraglomerular, el descenso de la precarga y poscarga cardíacas, la regulación por disminución de la actividad simpática y la reducción de la tensión parietal ventricular izquierda según se evidencia por los valores de NT-proBNP y los efectos beneficiosos en la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica. Además, otros efectos tales como un aumento de los hematocritos, un descenso en el peso corporal y la tensión arterial pueden contribuir a los efectos beneficiosos observados independientes de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

Diabetes mellitus tipo 2

Ensayos clínicos

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

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

Monoterapia

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de empagliflozina como monoterapia en un estudio doble ciego, comparativo con placebo y comparativo con tratamiento activo, de 24 semanas de duración, llevado a cabo en pacientes sin tratamiento farmacológico previo. Con el tratamiento con empagliflozina se obtuvo una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) de la HbA1c, en comparación con lo observado con placebo, y una disminución clínicamente significativa de la GPA. En un análisis previamente especificado de los pacientes ($N = 201$) con una HbA1c $\geq 8,5\%$ inicial, el tratamiento mostró una reducción de la HbA1c inicial de $-1,44\%$ para empagliflozina 10 mg, de $-1,43\%$ para empagliflozina 25 mg, de $-1,04\%$ para sitagliptina y un aumento de $0,01\%$ para placebo. En la extensión doble ciego, comparativa con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c, del peso corporal y de la presión arterial se mantuvieron hasta la semana 52.

Tratamiento combinado

Empagliflozina como complemento de metformina, sulfonilurea, pioglitazona

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

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

Tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

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

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

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

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

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

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

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

Empagliflozina y linagliptina en pacientes sin tratamiento previo

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

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

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio en el que se comparó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 25 mg frente a la glimepirida (4 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina, el tratamiento con un régimen diario de empagliflozina 25 mg condujo a una reducción superior en los valores de HbA1c, y a una reducción clínicamente significativa en los valores de GPA, en comparación con la glimepirida. La empagliflozina 25 mg en un régimen diario condujo a una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, la presión arterial sistólica y

diastólica (cambio respecto del nivel basal en la PAD de -1,8 mmHg para empagliflozina y de +0,9 mmHg para glimepirida, $p < 0,0001$).

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

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

La eficacia y la seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de dosis diarias múltiples de insulina (*multiple daily insulin*, MDI) con o sin administración de una terapia concomitante de metformina (el 71,0% de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 52 semanas de duración. Durante las primeras 18 semanas y las últimas 12 semanas, la dosis de insulina debía mantenerse estable, pero se ajustó para lograr niveles de glucosa preprandial < 100 mg/dL [5,5 mmol/L] y niveles de glucosa posprandial < 140 mg/dL [7,8 mmol/L] entre las Semanas 19 y 40.

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

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

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal

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

En la Semana 18, la empagliflozina (10 mg o 25 mg) brindó una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA_{1c} en comparación con el placebo. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ logró un valor objetivo de HbA_{1c} de $< 7\%$ en comparación con el placebo. A las 78 semanas, la empagliflozina brindaba una reducción estadísticamente significativa de los valores de HbA_{1c} y una reducción de la necesidad de insulina en comparación con el placebo.

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

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

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

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

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

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

Resultado cardiovascular

En el estudio doble ciego, comparativo con placebo, EMPA-REG OUTCOME®, se compararon dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg con placebo como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes con diabetes tipo 2 y uno o más factores de riesgo cardiovasculares (CV), incluidos la enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, los antecedentes de infarto de miocardio (IM) y los antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV). El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta el primer evento en el compuesto de muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (Episodios Cardiovasculares Graves [MACE-3]). Se incluyeron criterios de valoración predeterminados adicionales para abordar los resultados clínicamente relevantes evaluados en forma exploratoria, entre los cuales se encuentran: muerte CV, el compuesto de insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte CV, mortalidad por todas las causas y el compuesto de nuevo caso o empeoramiento de nefropatía.

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

45 mL/min/1,73 m². El promedio de PAS fue de 136 mmHg, PAD 76 mmHg, lipoproteína de baja densidad (LDL) 86 mg/dL, lipoproteína de alta densidad (HDL) 44 mg/dL y el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) 175 mg/g al inicio.

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

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

Reducciones en el riesgo de insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte CV

ENCLYNA es superior a placebo en la reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte CV u hospitalización por insuficiencia.

Enfermedad renal diabética

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

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

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

Estudio del QTc completo

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

Glucosa plasmática en ayunas

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

Glucosa posprandial a las 2 horas

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

metformina y una sulfonilurea: placebo -2,3 mg/dL, empagliflozina 10 mg: -35,7 mg/dL, empagliflozina 25 mg: -36,6 mg/dL).

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

En un análisis conjunto, previamente especificado de tres estudios de fase 3, el tratamiento abierto con empagliflozina 25 mg, en pacientes con hiperglucemia grave (N = 184, HbA1c inicial promedio 11,15%) mostró una reducción clínicamente significativa de la HbA1c respecto del valor inicial de 3,27% a la semana 24; no se incluyeron los grupos de placebo ni de empagliflozina 10 mg en estos estudios.

Circunferencia de la cintura

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

Peso corporal

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

Presión arterial

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

En un análisis conjunto, previamente especificado de 4 estudios comparativos con placebo, el tratamiento con empagliflozina mostró una reducción de la presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozina 25 mg: -4,3 mmHg) en comparación con el placebo (-0,5 mmHg) y en la presión arterial diastólica (empagliflozina 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozina 25 mg: -2,0 mmHg) en comparación con el placebo (-0,5 mmHg) en la semana 24, que se mantuvieron hasta la semana 52.

Parámetros de Laboratorio

Incremento del Hematocrito

En un análisis de seguridad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, n=13402), los cambios promedio desde la línea de base en el hematocrito fueron de 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el -0,1% para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME®, los valores de hematocrito volvieron hacia los valores basales después de un período de seguimiento de 30 días después de suspender el tratamiento.

Aumento de lípidos en suero

En un análisis de seguridad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, n=13402), los aumentos promedio respecto al inicio para empagliflozina 10 mg y 25 mg versus placebo, respectivamente, fueron: colesterol total un 4,9% y 5,7% versus 3,5%; HDL-colesterol 3,3% y 3,6% frente a 0,4%; LDL-colesterol en un 9,5% y un 10,0% frente a 7,5% y triglicéridos 9,2% y 9,9% frente a 10,5%.

Insuficiencia cardíaca

Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo (EMPEROR-Reduced) en 3730 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) y fracción de eyección reducida (fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI] ≤ 40 %) para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina 10 mg una vez al día como tratamiento complementario a la terapia estándar para insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento adjudicado de muerte cardiovascular (CV) o bien hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC). En las pruebas confirmatorias se incluyó el evento adjudicado de HIC (primera vez y recurrencia) y la pendiente de cambio desde el nivel basal para eGFR(CKD-EPI) cr. El tratamiento para la insuficiencia cardíaca al inicio incluyó inhibidores de la ECA/bloqueadores del receptor de angiotensina/inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (88,3 %), betabloqueadores (94,7 %), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (71,3 %) y diuréticos (95,0 %).

Se aleatorizó a un total de 1863 pacientes a empagliflozina 10 mg (placebo: 1867), quienes recibieron un seguimiento por una mediana de 15,7 meses. La población del estudio consistió en un 76,1 % de hombres y 23,9 % de mujeres, con una media de edad de 66,8 años (intervalo: 25-94 años), 26,8 % tenía 75 años o más de edad, el 70,5 % de la población del estudio era de raza blanca, el 18,0 % era asiático y el 6,9 % era de raza negra/afroamericana. Al momento de la aleatorización, el 75,1 % de los pacientes tenía clase II según la NYHA, 24,4 % tenía clase III y 0,5 % tenía clase IV. La media de FEVI era de 27,5 %. Al inicio, la media de eGFR era de 62,0 ml/min/1,73 m² y la mediana de la relación albúmina urinaria creatinina (UACR) era de 22 mg/g. Cerca de la mitad de los pacientes (51,7 %) tenía una eGFR de ≥ 60 ml/min/1,73 m², 24,1 % tenía eGFR de 45 a <60 ml/min/1,73 m², 18,6 % tenía eGFR de 30 a <45 ml/min/1,73 m² y 5,3 % tenía eGFR de 20 a <30 ml/min/1,73 m².

La empagliflozina fue superior en la reducción del riesgo del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo. Asimismo, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo de ocurrencia de HIC (primera vez y recurrencia) y redujo significativamente la tasa de descenso de la eGFR. (ver Tabla 1)

Tabla 1 Efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto, sus componentes y los dos criterios de valoración secundarios clave incluidos en las pruebas confirmatorias preespecificadas

	Placebo	Empagliflozina 10 mg
N	1867	1863
Tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Cociente de probabilidades (HR) <i>versus</i> placebo (IC del 95,04 %)**		0,75 (0,65, 0,86)
Valor p para la superioridad		<0,0001
Muerte CV, N (%)*	202 (10,8)	187 (10,0)
HR <i>versus</i> placebo (IC del 95 %)		0,92 (0,75, 1,12)
Valor p		0,4113
HIC (primer evento), N (%)*	342 (18,3)	246 (13,2)
HR <i>versus</i> placebo (IC del 95 %)		0,69 (0,59, 0,81)
Valor p		<0,0001
HIC (primera vez y recurrencia), N de eventos	553	388
HR <i>versus</i> placebo (IC del 95 %)**		0,70 (0,58, 0,85)
Valor p		0,0003
Pendiente de eGFR (CKD EPI)cr, tasa de descenso (ml/min/1,73m²/año)	-2,28	-0,55
Diferencia de tratamiento <i>versus</i> placebo (IC del 99,9 %)***		1,73 (0,67, 2,80)
Valor p		p< 0,0001

CV: cardiovascular, HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca, eGFR: tasa estimada de filtración glomerular, CKD EPI, ecuación desarrollada por el grupo de colaboración de epidemiología de insuficiencia renal crónica.

* No controlado para error de tipo 1.

** Debido a un análisis preliminar, se aplicó un intervalo de confianza bilateral del 95,04 %, que corresponde a un valor p inferior a 0,0496 para la significancia. Los eventos de muerte CV e HIC fueron adjudicados por un comité independiente de eventos clínicos y analizados en base al grupo aleatorizado.

*** Como se preespecificó en el procedimiento de prueba estadística, se aplicó un intervalo de confianza bilateral de 99,9 %, que corresponde a un valor p inferior a 0,001 para la significancia. La pendiente de eGFR se analizó en base al grupo tratado.

Figura 1 Tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado

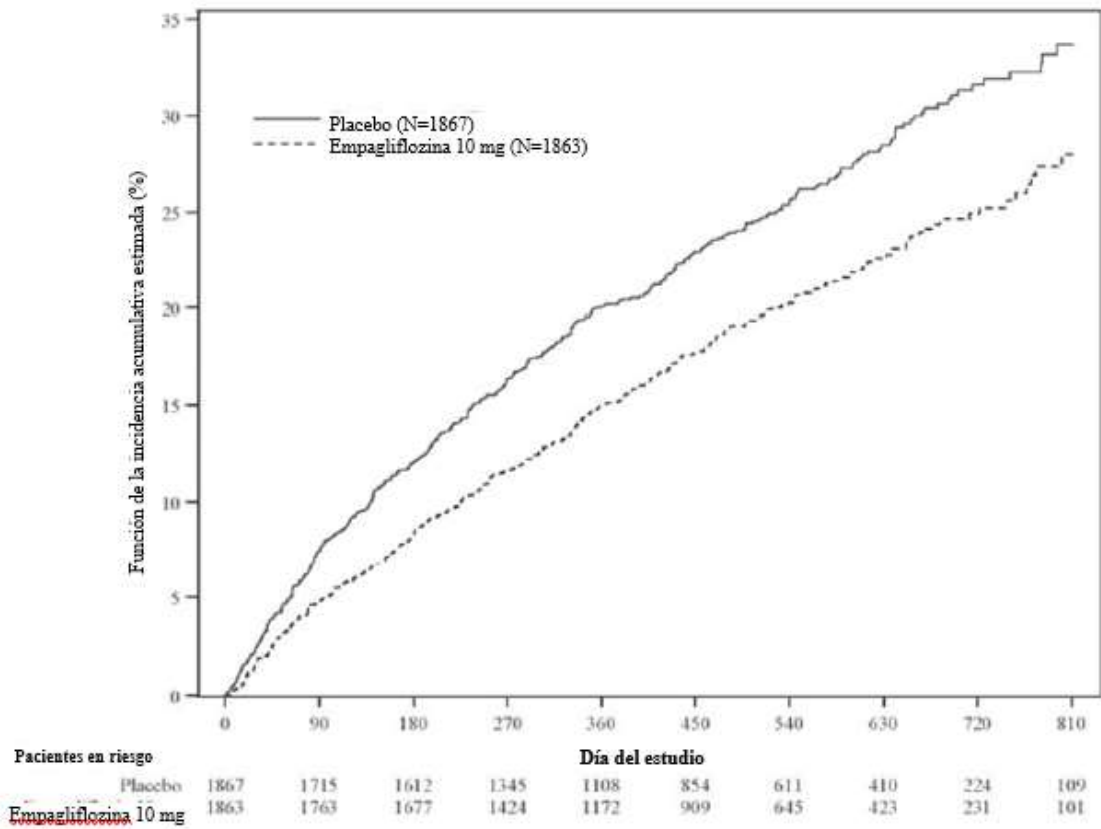
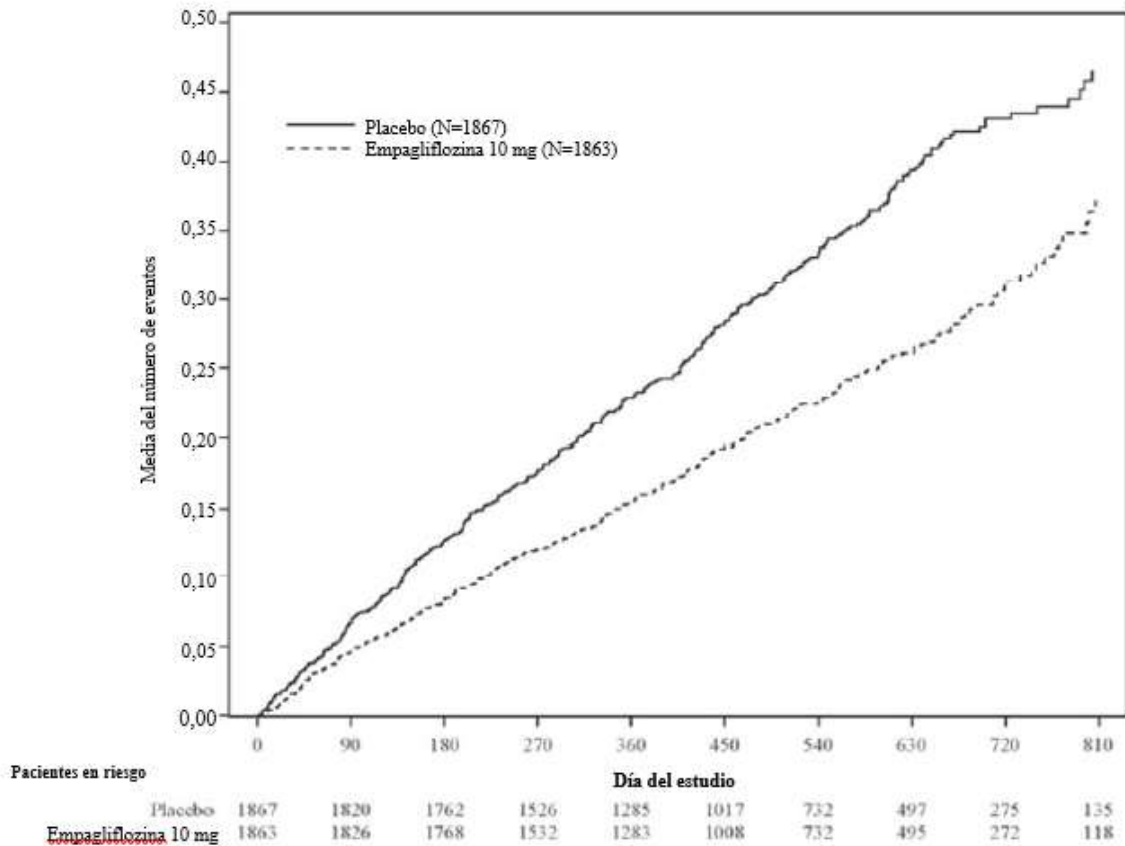
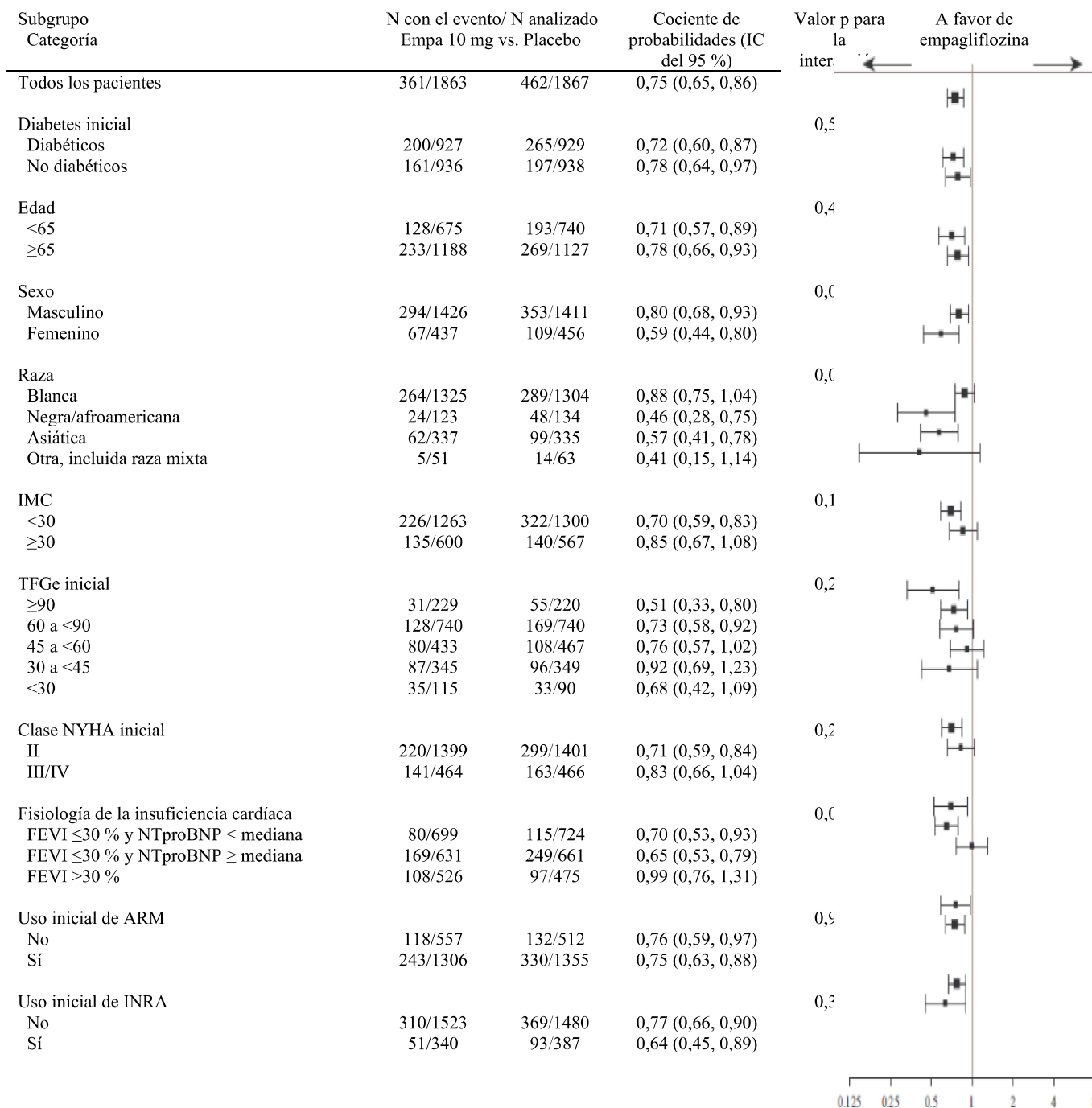


Figura 2 Tiempo hasta el primer evento de HIC adjudicado



Los resultados del criterio de valoración primario compuesto fueron, en general, consistentes con un cociente de probabilidades (hazard ratio, HR) inferior a 1 para todos los subgrupos preespecificados, con inclusión de los pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes mellitus tipo 2 (ver Figura 3).

Figura 3. Análisis de los subgrupos para el tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado



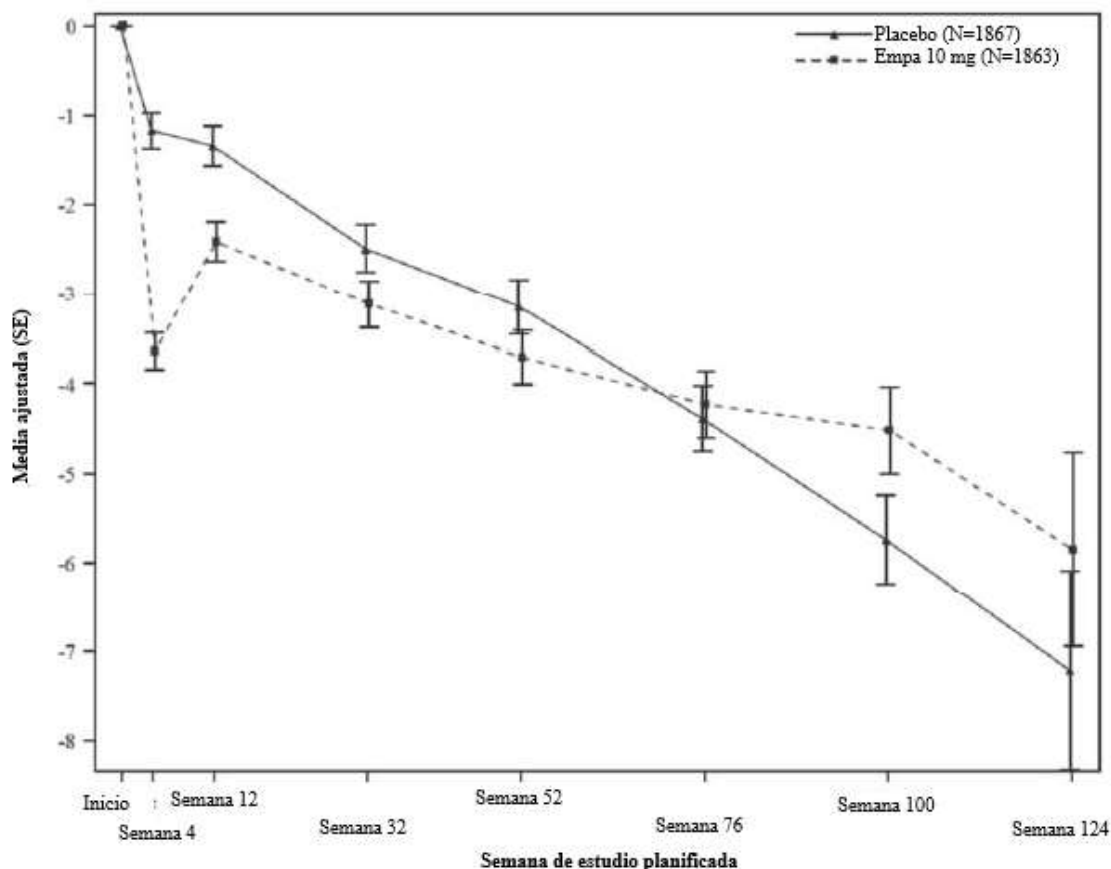
FEVI >30 %: incluye valores tanto por encima como por debajo de la mediana de NTproBNP. Para ser elegibles para la inclusión, los pacientes con FEVI >30 % debían alcanzar un umbral de NTproBNP más alto que aquellos con FEVI ≤30 %, excepto que, además, tuvieran antecedentes de HIC dentro de los 12 meses previos.

ARM, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; INRA, inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina.

Resultado renal

Durante el tratamiento, el descenso en la eGFR a lo largo del tiempo fue inferior en el grupo de empagliflozina en comparación con el grupo de placebo (ver Figura 4). El tratamiento con empagliflozina 10 mg redujo significativamente la tasa de descenso de eGFR y el efecto fue consistente para todos los subgrupos preespecificados. Los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron una caída inicial en la eGFR que regresó al valor basal después de la interrupción del tratamiento, lo que respalda la teoría de que los cambios hemodinámicos juegan un papel en los efectos agudos de empagliflozina sobre la eGFR.

Figura 4 Cambio en la eGFR a lo largo del tiempo*



*Resultados con el modelo MMRM de eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73m²) a lo largo del tiempo – conjunto aleatorizado. Número de pacientes que proporcionaron datos en diferentes intervalos (placebo, empagliflozina): a la semana 4 (1788, 1802); a la semana 12 (1729, 1756); a la semana 32 (1563, 1614); a la semana 52 (1211, 1228); a la semana 76 (801, 805); a la semana 100 (359, 386); y a la semana 124 (86, 91).

Enclyna redujo el riesgo del criterio de valoración primario compuesto definido como el tiempo transcurrido hasta el primer evento de diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida en la eGFR en comparación con placebo (Tabla 2 y Figura 5).

Tabla 2 Tiempo hasta el primer evento del criterio de valoración renal compuesto y sus componentes

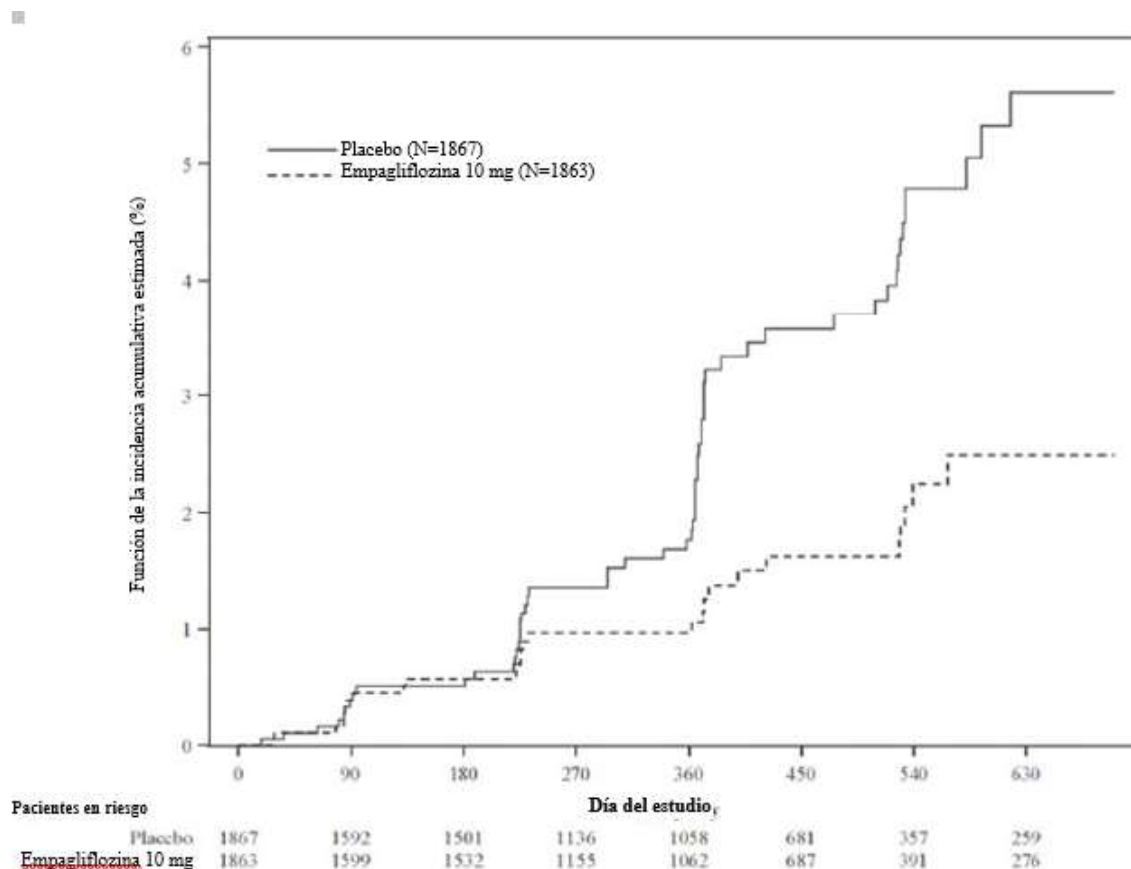
	Placebo	Empagliflozina (10 mg)
N	1867	1863
Número de pacientes con el criterio de valoración renal compuesto, N (%)	58 (3,1)	30 (1,6)
HR (IC del 95 %)		0,50 (0,32, 0,77)

Valor p (nominal)		0,0019
Reducción sostenida en eGFR ≥ 40 % como primer evento, N (%)	50 (2,7)	27 (1,4)
eGFR < 15 sostenida (valor basal ≥ 30) o < 10 (valor basal < 30) [ml/min/1,73 m²] como primer evento, N (%)	0	0
Diálisis crónica como primer evento, N (%)	8 (0,4)	3 (0,2)
Trasplante renal como primer evento, N (%)	0	0

Se define el criterio de valoración renal compuesto como diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida de $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) cr o eGFR sostenida (CKD-EPI) cr < 15 ml/min/1,73 m² (< 10 ml/min/1,73 m² para los pacientes con una eGFR (CKD-EPI) cr < 30 ml/min/1,73 m² de valor basal). La diálisis se considera crónica si la frecuencia de diálisis es de dos veces o más por semana por al menos 90 días.

Una reducción de eGFR (CKD-EPI) cr se considera sostenida cuando se determina a partir de dos o más mediciones consecutivas del laboratorio central posteriores al inicio separadas por al menos 30 días (primero al último de los valores consecutivos de eGFR). Si no se cuenta con una medición adicional ≥ 30 días después de observada la reducción de eGFR y el paciente fallece dentro de los 60 días de dicha medición, la reducción de eGFR también se considera sostenida.

Figura 5 Tiempo hasta el primer evento del criterio de valoración renal compuesto



El efecto de empagliflozina sobre los síntomas de insuficiencia cardíaca a la semana 52 fue evaluado en base al resultado informado por el paciente, y se utilizó el cambio con respecto al valor basal del puntaje clínico resumido (*Clinical Summary Score, CSS*) del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ*), por medio del cual se mide el promedio de la frecuencia de los síntomas y la carga de edema, fatiga y disnea, y las limitaciones físicas.

Se observó una mejoría superior en el puntaje clínico resumido con respecto al valor basal en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo a la Semana 52 (cambio en la media ajustada corregida con placebo desde el valor basal 1,75, IC del 95 % 0,51 a 2,99, valor p nominal = 0,0058), que fue impulsada por todos los dominios incluidos en el análisis (frecuencia de los síntomas, carga de los síntomas y limitaciones físicas).

Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo (EMPEROR-Preserved) en 5988 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de la NYHA) y fracción de eyección preservada (FEVI >40 %) para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina 10 mg una vez al día como tratamiento complementario a la terapia estándar. El criterio de valoración

primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento adjudicado de muerte cardiovascular (CV) o bien hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC). En las pruebas confirmatorias se incluyó el evento adjudicado de HIC (primera vez y recurrencia) y la pendiente de cambio desde el nivel basal para TFGe(CKD-EPI)cr. El tratamiento inicial incluyó inhibidores de la ECA/bloqueadores del receptor de angiotensina/inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (80,7 %), betabloqueadores (86,3 %), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (37,5%) y diuréticos (86,2 %).

Se aleatorizó a un total de 2997 pacientes a empagliflozina 10 mg (placebo: 2991) quienes recibieron un seguimiento por una mediana de 26,2 meses. La población del estudio consistió en un 55,3 % de hombres y 44,7% de mujeres con una media de edad de 71,9 años (intervalo: 22-100 años), el 43,0 % tenía 75 años o más de edad; el 75,9 % de la población del estudio era de raza blanca, el 13,8 % era asiático y el 4,3 % era de raza negra/afroamericana. Al momento de la aleatorización, el 81,5 % de los pacientes tenía enfermedad clase II según la NYHA, el 18,1 % tenía enfermedad clase III y el 0,3 % tenía enfermedad clase IV. La población del estudio EMPEROR-Preserved incluyó pacientes con una FEVI <50 % (33,1 %), con una FEVI 50 a <60 % (34,4 %) y una FEVI ≥60 % (32,5 %). Al inicio, la media de TFGe fue 60,6 ml/min/1,73 m² y la mediana de relación albúmina urinaria creatinina (UACR) era de 21 mg/g. Cerca de la mitad de los pacientes (50,1 %) tenía una TFGe de ≥60 ml/min/1,73 m², 26,1 % de 45 a <60 ml/min/1,73 m², 18,6 % de 30 a <45 ml/min/1,73 m² y 4,9 % de 20 a <30 ml/min/1,73 m².

La empagliflozina fue superior en la reducción del riesgo del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo. Asimismo, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo de ocurrencia de HIC (primera vez y recurrencia) y redujo significativamente la tasa de descenso de la TFGe. (ver Tabla 3)

Tabla 3 Efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto, sus componentes y los dos criterios de valoración secundarios clave incluidos en las pruebas confirmatorias preespecificadas

	Placebo	Empagliflozina 10 mg
N	2991	2997
Tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95,03 %)**		0,79 (0,69, 0,90)

Valor p para la superioridad		0,0003
Muerte CV, N (%)*	244 (8,2)	219 (7,3)
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95 %)		0,91 (0,76, 1,09)
Valor p		0,2951
HIC (primer evento), N (%)*	352 (11,8)	259 (8,6)
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95 %)		0,71 (0,60, 0,83)
Valor p		<0,0001
HIC (primera vez y recurrencia), N de eventos	541	407
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95,03 %)**		0,73 (0,61, 0,88)
Valor p		0,0009
Pendiente de TFG_e (CKD EPI)_{cr}, tasa de descenso (ml/min/1,73m²/año)	-2,62	-1,25
Diferencia de tratamiento <i>versus</i> placebo (IC del 99,9 %)***		1,36 (0,86, 1,87)
Valor p		< 0,0001

CV: cardiovascular, HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca, TFG_e: tasa estimada de filtración glomerular, CKD EPI, ecuación desarrollada por el grupo de colaboración de epidemiología de deterioro renal crónico.

* No controlado para error de tipo 1.

** Debido a un análisis preliminar, se aplicó un intervalo de confianza bilateral del 95,03 %, que corresponde a un valor p inferior a 0,0497 para la significancia. Los eventos de muerte CV e HIC fueron adjudicados por un comité independiente de eventos clínicos y analizados en base al grupo aleatorizado.

*** Como se preespecificó en el procedimiento de prueba estadística, se aplicó un intervalo de confianza bilateral de 99,9 %, que corresponde a un valor p inferior a 0,001 para la significancia. La pendiente de TFG_e se analizó en base al grupo tratado.

Figura 6 Tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado

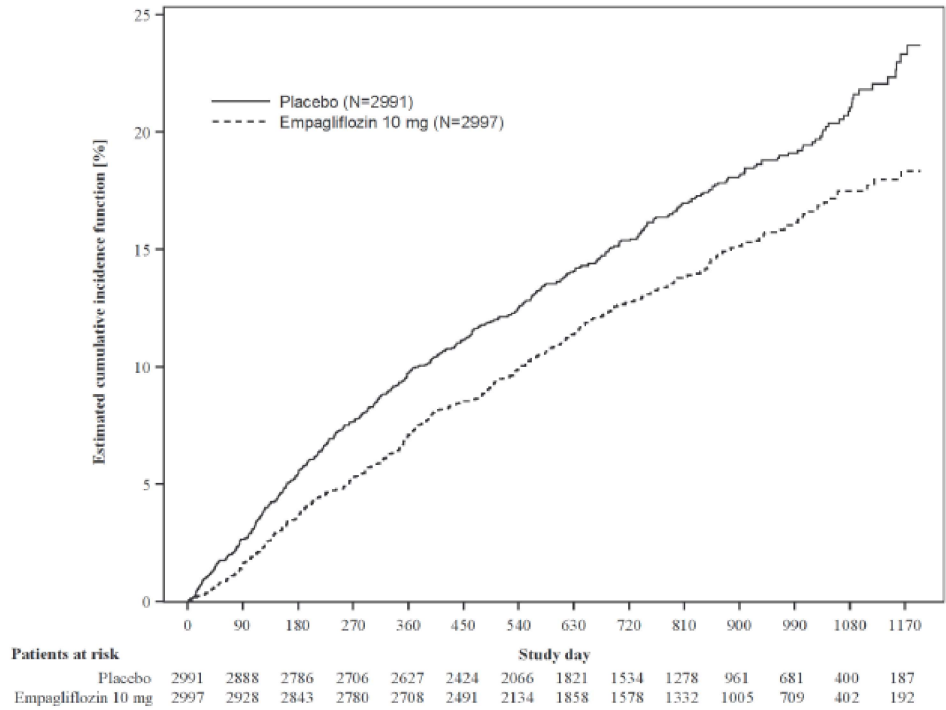
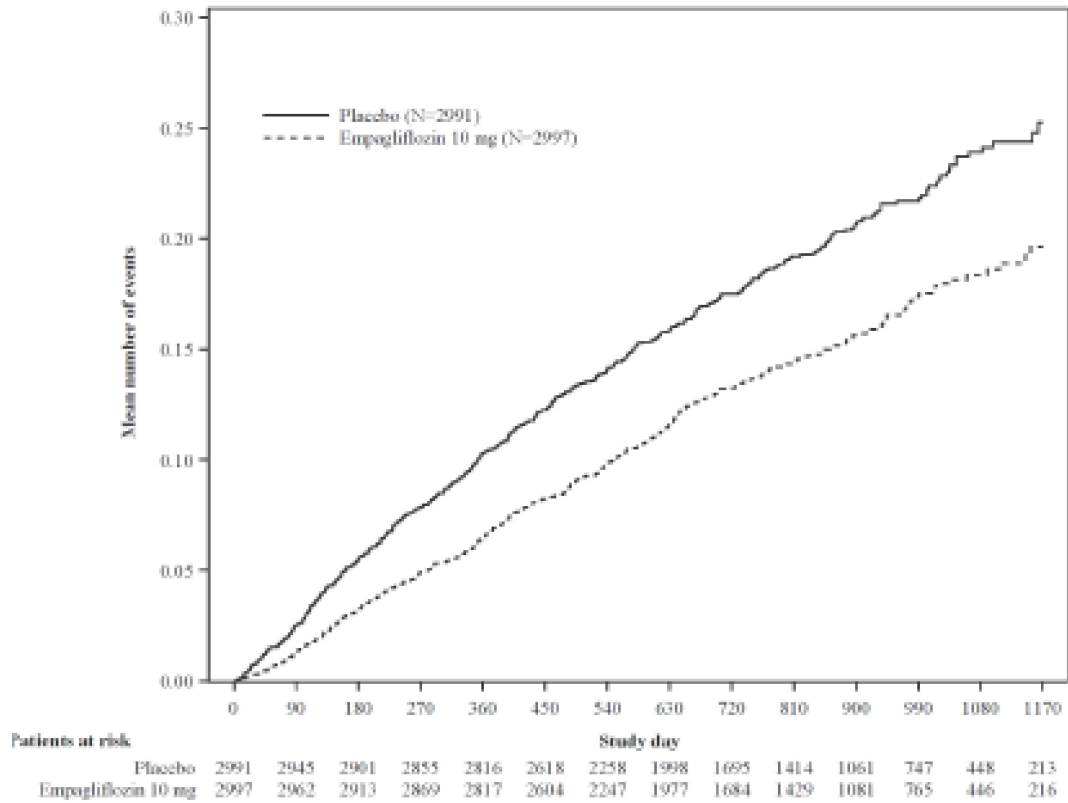
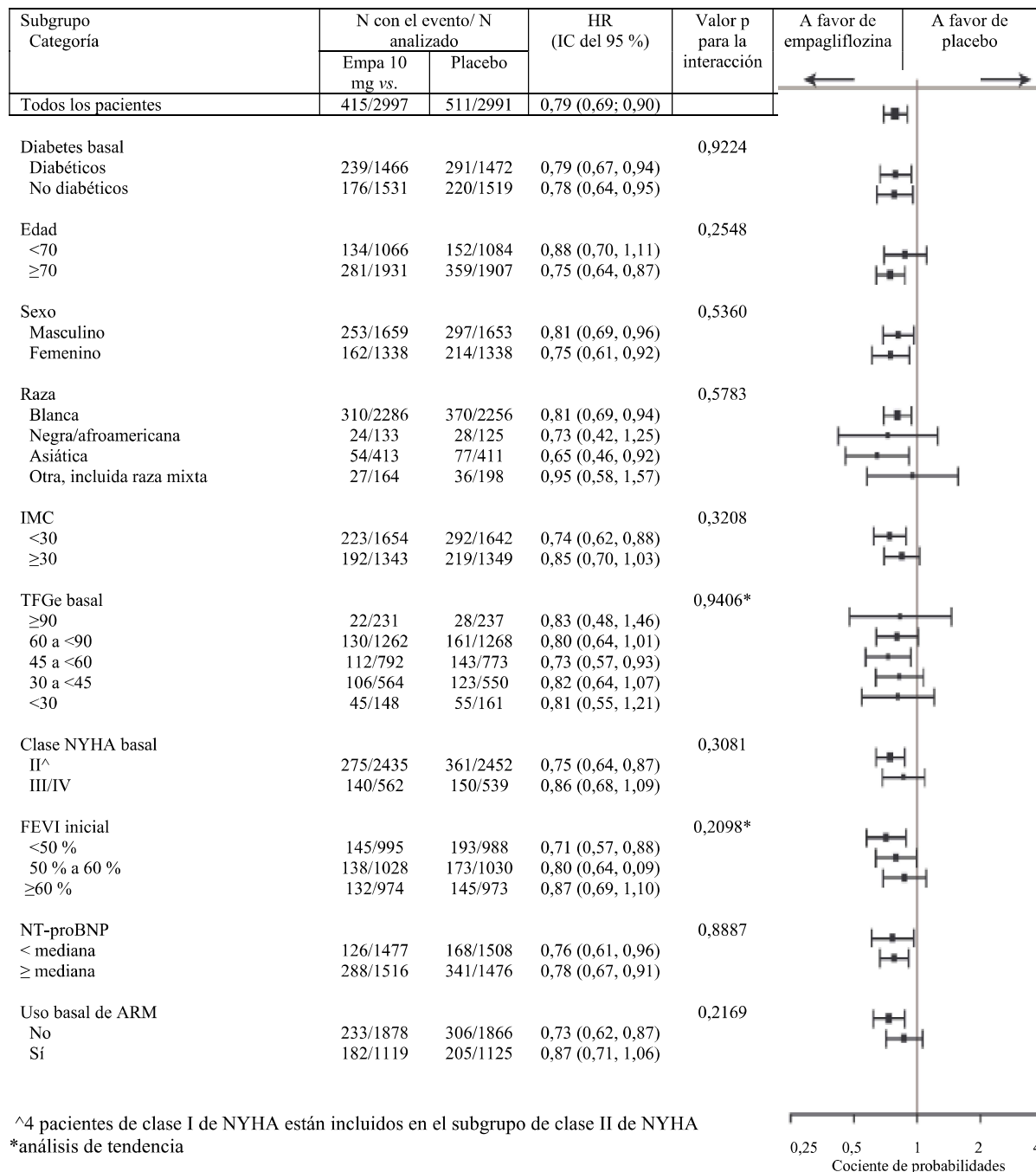


Figura 7 Tiempo hasta el evento de HIC adjudicado



Los resultados del criterio de valoración primario compuesto fueron consistentes para cada subgrupo preespecificado, por ejemplo, FEVI, condición de la diabetes o función renal disminuida a una TFGe de 20 ml/min/1,73 m² (ver Figura 8).

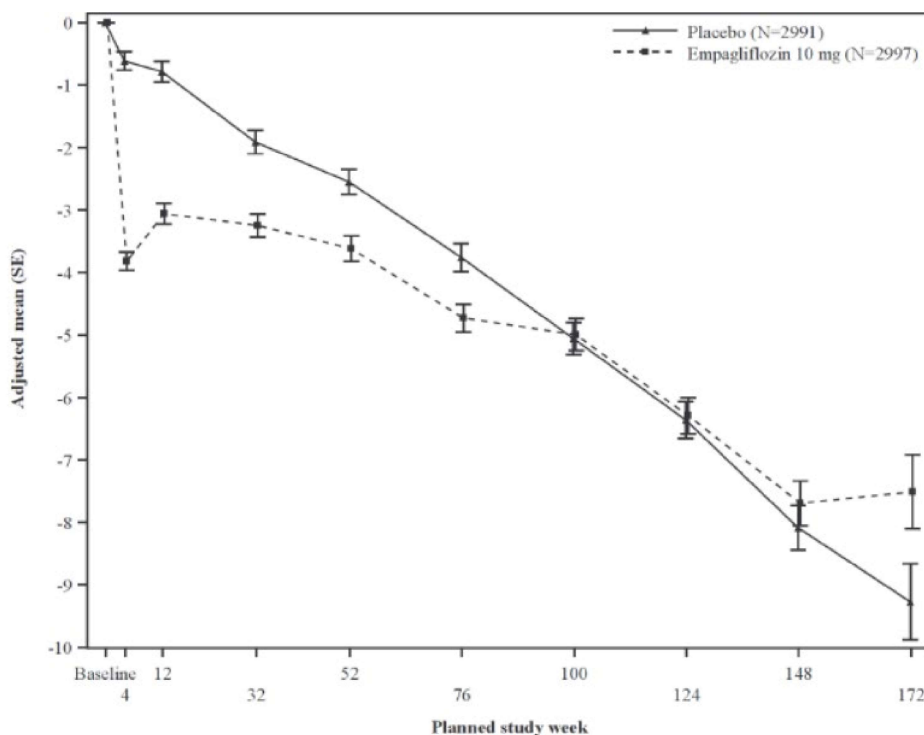
Figura 8 Análisis de los subgrupos para el tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado



Resultado renal

Durante el tratamiento, el descenso en la TFGe a lo largo del tiempo fue más lento en el grupo de empagliflozina en comparación con el grupo de placebo (ver Figura 9). El tratamiento con empagliflozina 10 mg redujo significativamente la tasa de descenso de TFGe y el efecto fue consistente para todos los subgrupos preespecificados. Los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron una caída inicial en la TFGe que regresó al valor basal después de la interrupción del tratamiento, lo que respalda la teoría de que los cambios hemodinámicos juegan un papel en los efectos agudos de empagliflozina sobre la TFGe.

Figura 9 Cambio en la TFGe a lo largo del tiempo*



*Resultados con el modelo MMRM de TFGe (CKD-EPI) (ml/min/1,73m²) a lo largo del tiempo – conjunto de pacientes aleatorizados. Cantidad de pacientes que proporcionaron datos en diferentes momentos de medición (placebo, empagliflozina): a la semana 4 (2910, 2931); a la semana 12 (2820, 2854); a la semana 32 (2590, 2629); a la semana 52 (2457, 2474); a la semana 76 (2123, 2114); a la semana 100 (1548, 1550); a la semana 124 (1091, 1122), a la semana 148 (695, 686), a la semana 172 (231, 243) y a la semana 196 (16, 23).

En un análisis del criterio de valoración renal compuesto (definido como el tiempo transcurrido hasta el primer evento de diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida en la TFGe) el cociente de probabilidades fue de 0,95 (IC del 95 %, 0,73 a 1,24, valor p nominal 0,7243).

El efecto de empagliflozina sobre los síntomas de insuficiencia cardiaca a la semana 52 fue evaluado en base al resultado informado por el paciente, y se utilizó el cambio con respecto al valor basal del

puntaje clínico resumido (CSS) del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ), por medio del cual se mide el promedio de la frecuencia de los síntomas y la carga de hinchazón, fatiga, disnea, y las limitaciones físicas.

Se observó una mejoría superior en el puntaje clínico resumido con respecto al valor basal en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo a la Semana 52 (cambio en la media ajustada corregida con placebo desde el valor basal 1,32, IC del 95 % 0,45 a 2,19, valor p nominal = 0,0028), que fue impulsada por los dominios frecuencia de los síntomas y carga de los síntomas.

Empagliflozina en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda que han sido estabilizados

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo (EMPULSE) en 530 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda independientemente de la FEVI (33,0 % con insuficiencia cardíaca de nueva aparición y 67,0 % con insuficiencia cardíaca crónica descompensada) que han sido estabilizados. El estudio evaluó el beneficio clínico y la seguridad de empagliflozina 10 mg administrada una vez al día como tratamiento complementario a la terapia estándar. El tratamiento se inició en el hospital y continuó por un período de 90 días. El criterio de valoración primario fue el beneficio clínico, una combinación de muerte, cantidad de eventos de insuficiencia cardíaca (incluidas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, visitas urgentes por insuficiencia cardíaca y visitas ambulatorias no programadas), tiempo transcurrido hasta el primer evento de insuficiencia cardíaca y cambio con respecto al valor basal del Puntaje total de síntomas del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ TSS) luego de 90 días de tratamiento evaluado por el criterio de “razón de ganancia”. El tratamiento inicial incluyó inhibidores de la ECA/bloqueadores del receptor de angiotensina/inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (70,0 %), betabloqueadores (79,4 %), y diuréticos (90,6 %).

Se aleatorizó a un total de 265 pacientes a empagliflozina 10 mg o placebo, quienes recibieron un seguimiento por una mediana de 98 días. La población del estudio consistió en un 66,2 % de hombres y 33,8 % de mujeres con una media de edad de 68,5 años (intervalo: 22-98 años); el 37,2 % tenía 75 años o más de edad. El 77,9 % de la población del estudio era de raza blanca, el 10,8 % era asiático y el 10,2 % era de raza negra/afroamericana. Al momento de la aleatorización, el 2,6 % de los pacientes tenía enfermedad clase I según la NYHA, el 35,1 % tenía enfermedad clase II, el 52,6 % tenía enfermedad clase III, el 9,2 % tenía enfermedad clase IV, y 45,3 % tenía DMT2. La población del estudio EMPULSE incluyó 66,8 % de pacientes con una FEVI \leq 40 % y 31,9% con una FEVI >40 %. Al inicio, el 36,6 % de los pacientes tenía una TFGe de \geq 60 ml/min/1,73 m², el 22,8 % de 45 a < 60 ml/min/1,73 m², el 25,3 % de 30 a < 45 ml/min/1,73 m², y el 8,3 % de 20 a < 30 ml/min/1,73 m².

En el análisis primario cada paciente del grupo empagliflozina fue comparado a cada paciente del grupo placebo en cada estrato (insuficiencia cardíaca de nueva aparición o crónica descompensada). Las comparaciones por pares se realizaron de manera jerárquica utilizando el tiempo transcurrido hasta la muerte seguido de la cantidad de eventos de insuficiencia cardíaca, tiempo transcurrido hasta el primer evento de insuficiencia cardíaca y una diferencia de \geq 5 puntos en el cambio respecto del valor basal en el KCCQ TSS para determinar el peso y la frecuencia de los síntomas de insuficiencia cardíaca. Luego se calculó la razón de ganancia estratificada por la combinación de la cantidad de “ganancias” en el grupo ENCLYNA divididas por la cantidad de “pérdidas” en todos los estratos.

Los pacientes que recibieron empagliflozina tuvieron un 36 % más de probabilidad de experimentar beneficios en comparación con los que recibieron placebo (razón de ganancia 1,36, IC del 95 % 1,09-1,68; $p = 0,0054$ (ver Tabla 4).

Tabla 4 Razón de ganancia de beneficio clínico

	Placebo	Empagliflozina 10 mg
Cantidad de comparaciones ¹ [100%]	39162	
Ganancia basada en el tiempo transcurrido hasta la muerte [%]	4,01	7,15
Ganancia basada en la frecuencia de EIC ² [%]	7,65	10,59
Ganancia basada en el tiempo transcurrido hasta EIC [%]	0,57	0,24
Ganancia basada en ≥ 5 puntos de diferencia en el cambio respecto del valor basal en el KCCQ-TSS ³ en el día 90 [%]	27,48	35,91
Empate [%]	6,41	
Razón de ganancia vs placebo [Ganancia a favor de Empagliflozina / Ganancia a favor de Placebo] (IC del 95 %) ⁴	1,36 (1,09, 1,68)	
<i>valor p</i> para la superioridad	0,0054	

EIC = eventos de insuficiencia cardíaca; KCCQ TSS = Puntaje total de síntomas del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City

¹ Los pares de pacientes se analizaron en los estratos para una razón de ganancia estratificada y se aplicaron pesos que son análogos a los de la prueba de Mantel-Haenszel.

² La frecuencia se basó en eventos hasta el primero de los dos momentos de censura.

³ Basado en imputación múltiple con 100 iteraciones.

⁴ Varianza calculada utilizando el enfoque asintótico de estadísticas U normales.

Los resultados del criterio de valoración primario en general fueron uniformes en todos los subgrupos preespecificados, incluida la insuficiencia cardíaca de nueva aparición y la insuficiencia cardíaca crónica descompensada, y fueron independientes de la FEVI.

Los datos de seguridad de este estudio fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la empagliflozina.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

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

Con la administración de empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida altamente calórica, rica en grasas, se observó una exposición ligeramente inferior; el AUC disminuyó en

aproximadamente un 16% y la C_{max} en aproximadamente el 37%, en comparación con la administración en ayunas. El efecto de los alimentos observado en la farmacocinética de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que puede ser administrada con o sin ingesta de alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Índice de masa corporal

Según el análisis farmacocinético poblacional, el índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la empagliflozina. En este análisis, se determinó que el AUC era de un 5,82%; 10,4% y 17,3% menor en los sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m², respectivamente, en comparación con lo observado en los sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Género

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

Raza

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

Pacientes geriátricos

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

Pacientes pediátricos

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

TOXICOLOGÍA

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

Carcinogénesis

La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en ratas hembra en dosis de hasta la dosis más alta, de 700 mg/kg/día, que corresponde a aproximadamente 72 y 182 veces la exposición clínica sobre la base del AUC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. En las ratas macho, se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas (hemangiomas) de los

ganglios linfáticos mesentéricos relacionadas con el tratamiento con 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 42 y 105 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Estos tumores son frecuentes en las ratas y es improbable que este hallazgo sea de relevancia para los seres humanos. La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 62 y 158 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. La empagliflozina indujo tumores renales en los ratones machos con 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 45 y 113 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. El modo de acción para estos tumores es dependiente de la predisposición natural de los ratones macho a las patologías renales y a una vía metabólica que no se refleja en los seres humanos. Los tumores renales observados en los ratones machos no se consideran relevantes para los seres humanos.

Genotoxicidad

La empagliflozina no es genotóxica.

Toxicidad para la reproducción

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

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

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

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de ENCLYNA[®] es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

LA DOSIS MAXIMA DIARIA ES DE 25 mg.

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

Insuficiencia cardíaca

La dosis recomendada de ENCLYNA® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

ENCLYNA® puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con insuficiencia renal

<p><u>Diabetes mellitus tipo 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Control glucémico • Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular 	<p>ENCLYNA no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <30 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones). No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥30 ml/min/1,73 m².</p>
<p><u>Insuficiencia cardíaca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin diabetes mellitus tipo 2 	<p>ENCLYNA no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones). No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.</p>

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Dosis omitidas

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

Población pediátrica

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

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

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Cetoacidosis

Se han notificado casos raros de cetoacidosis, incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si la cetoacidosis puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique cetoacidosis, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades médicas graves y agudas. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez que los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de cetoacidosis son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con cetoacidosis previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de ensayos clínicos sugieren que la cetoacidosis se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

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

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con ENCLYNA que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de ENCLYNA se debe

discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Diabetes mellitus tipo 2

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

Insuficiencia cardíaca

El uso de ENCLYNA no está recomendado en pacientes con eGFR <20 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Se recomienda una evaluación de la función renal, llevada a cabo de la siguiente manera:

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

Lesión hepática

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

Aumento del hematocrito

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

Población geriátrica

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

Riesgo de hipovolemia

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

Ante condiciones que podrían llevar a una pérdida de fluidos (como enfermedad gastrointestinal), se recomienda un cuidadoso monitoreo de la volemia (mediante exámenes físicos, mediciones de la

presión arterial, análisis de laboratorio que incluyan los valores de hematocritos) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debería considerarse la interrupción temporaria del tratamiento con empagliflozina hasta la corrección de la pérdida de fluidos.

Infecciones urinarias complicadas

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas).

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

Análisis de orina

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

Lactosa

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

Amputación de miembros inferiores.

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

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

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

Insulina y secretagogos de la insulina

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

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

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

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en la empagliflozina

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

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

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

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

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

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

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

Efectos de la empagliflozina en otros medicamentos

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

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

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

Diabetes mellitus tipo 2

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

Los estudios comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, fueron incluidos 3534 pacientes, de los cuales 1183 fueron tratados con placebo y 2351 con empagliflozina. La incidencia

general de eventos adversos en los pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la observada con placebo. La reacción adversa informada con mayor frecuencia fue hipoglucemia, cuando se administraba conjuntamente con una sulfonilurea o con insulina (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Insuficiencia cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3726) o fracción de eyección preservada (N = 5895) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %).

En general, el perfil de seguridad global de ENCLYNA fue consistente para todas las indicaciones estudiadas.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas clasificadas por sistema y órgano y por términos preferentes del MedDRA, informadas en los pacientes que recibieron empagliflozina, en los estudios comparativos con placebo, se presentan en la siguiente tabla (tabla 5).

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

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en los estudios comparativos con placebo

Clasificación por sistema y órgano -terminología MedDRA-	Reacciones adversas identificadas para ENCLYNA®	Diabetes mellitus tipo 2 Empagliflozina 10 mg	Diabetes mellitus tipo 2 Empagliflozina 25 mg	Insuficiencia cardíaca Empagliflozina 10 mg
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Infección de las vías urinarias ^a (se han informado casos poscomercialización de pielonefritis y de urosepsis) ^b	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d}	Desconocida	Desconocida	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
	Cetoacidosis ^{b,d}	Poco Frecuentes	0 %	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Angioedema ^b	Desconocidas	Desconocidas	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Disuria	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones	Aumento de la creatinina en sangre ^a	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a	Poco frecuentes	0 %	Poco frecuentes
	Incremento del hematocrito ^c	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Incremento de lípidos en suero ^c	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus

^b derivados de la experiencia poscomercialización

^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional

^d observados en pacientes con diabetes mellitus

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Hipoglucemia

En los respectivos estudios, la frecuencia de la hipoglucemia dependía del tratamiento de base, y fue similar con empagliflozina y placebo como monoterapia, como complemento de la metformina y como complemento de la pioglitazona con o sin metformina, así como en el estudio EMPA-REG OUTCOME®. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administraba como complemento de la metformina y de una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1%; empagliflozina 25 mg: 11,5%; placebo: 8,4%), como complemento de la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina

10 mg: 19,5%; empagliflozina 25 mg: 28,4%; placebo: 20,6% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando la insulina no pudo ser ajustada; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1%; placebo 35,3% durante el estudio de 78 semanas) y como complemento de la insulina MDI con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 39,8%, empagliflozina 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando la insulina no pudo ser ajustada; empagliflozina 10 mg: 51,1%, empagliflozina 25 mg: 57,7%, placebo: 58% durante el estudio de 52 semanas).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren atención)

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

Tabla 6 Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23_(met), 1245.23_(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9_(lina+met) y 1245.25 – TS¹)

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

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

Grave: requirió asistencia

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

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

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

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

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

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

Aumento de la micción

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

Infección urinaria

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

Depleción del volumen

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

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

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

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

SOBREDOSIFICACION

En estudios clínicos comparativos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina administradas en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces

la dosis máxima diaria recomendada) administradas en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron ninguna toxicidad. La empagliflozina aumentaba la eliminación urinaria de glucosa, lo que derivaba en un aumento del volumen de orina. El aumento del volumen de orina observado no dependía de la dosis y no es clínicamente significativo.

Tratamiento

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original y a temperatura ambiente hasta 30° C.

PRESENTACION:

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

Fabricado por:

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

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

Argentina:

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

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel.: (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión:

v.19

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 43 de 43

ENCLYNA®
EMPAGLIFLOZINA 10 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Alemana
Venta bajo receta-Vía oral

BI Logo.

L:
FV:



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300

2023 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados.



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

ENCLYNA®
EMPAGLIFLOZINA 25 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Alemana
Venta bajo receta-Vía oral

BI Logo.

L:
FV:



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300

2023 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados.



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

ENCLYNA®
EMPAGLIFLOZINA 10 mg

Comprimidos recubiertos

BI Logo

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina 10 mg

Excipientes: Monohidrato de lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Amarillo 02B38190 Opadry® (Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Talco, Macrogol 400, Óxido de hierro amarillo) 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 y a temperatura ambiente hasta 30° C.

Venta bajo receta médica.

Presentación:

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

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 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) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

L:

FV:



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300

2023 Boehringer Ingelheim, Argentina

Todos los derechos reservados.



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

11 de octubre de 2023

DISPOSICIÓN N° 8367

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

CERTIFICADO N° 59960

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000017-23-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
EMPAGLIFLOZINA 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	675026
EMPAGLIFLOZINA 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	675068



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1071AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 10 DE OCTUBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 8367

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

CERTIFICADO N° 59960

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: ENCLYNA

Nombre Genérico (IFA/s): EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

EMPAGLIFLOZINA 25 mg

Excipiente (s)

ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 50 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 113 mg NÚCLEO 1
MACROGOL 400 0,3 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 2910 3 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,015 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,485 mg CUBIERTA 1
OPADRY AMARILLO 02B38190 6 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,2 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 60, 90, 100 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. SIENDO ESTOS ÚLTIMOS DOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 120 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BK03

Acción terapéutica: Hipoglucemiante. Inhibidor de SGLT2

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ENCLYNA es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) indicado: • para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca. • para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. • como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Limitaciones de uso ENCLYNA no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes [ver Advertencias y precauciones). ENCLYNA no está recomendado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con un valor de eGFR inferior a 30 ml/min/1,73 m².

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 STRAÙE 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 STRAÙE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

c)Acondicionamiento secundario:

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

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Nombre comercial: ENCLYNA

Nombre Genérico (IFA/s): EMPAGLIFLOZINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

EMPAGLIFLOZINA 10 mg

Excipiente (s)Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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

LACTOSA MONOHIDRATO 162,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 5 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 7,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 62,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
MACROGOL 400 0,35 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 2910 3,5 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,018 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,733 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,4 mg CUBIERTA 1
OPADRY AMARILLO 02B38190 7 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 60, 90,100 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. SIENDO ESTOS ÚLTIMOS DOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 120 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BK03

Acción terapéutica: Hipoglucemiante. Inhibidor de SGLT2

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ENCLYNA es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) indicado: • para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca. • para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. • como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Limitaciones de uso ENCLYNA no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes [ver Advertencias y precauciones). ENCLYNA no está recomendado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con un valor de eGFR inferior a 30 ml/min/1,73 m².

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 STRAÙE 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 STRAÙE 173	INGELHEIM AM RHEIN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c)Acondicionamiento secundario:

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000017-23-5



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932