



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-4935-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 30 de Mayo de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000224-23-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000224-23-1 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 el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2023 18:55:48 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2023-30305448.

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,

LA ADMINISTRADORA 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 DUO y nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO - 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: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 17/11/2023 18:55:48, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 17/11/2023 18:55:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/10/2023 15:58:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 - 04/10/2023 15:58:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 17/11/2023 18:55:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION10.PDF / 0 - 17/11/2023 18:55:48.

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.

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

de Medicamentos.

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

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

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese 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°: 1-0047-2001-000224-23-1

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.05.30 20:21:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

ENCLYNA® DUO

Empagliflozina 12,5 mg
Clorhidrato de Metformina 1000 mg

comprimidos recubiertos
BI Logo

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....12,5 mg

Clorhidrato de Metformina.....1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro negro, Óxido de hierro rojo, Talco 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 a 25 °C

Venta bajo receta médica.

Presentación:

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

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, 55216 Alemania.

INDUSTRIA ALEMANA

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

Argentina

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

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

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

Dir. Téc.: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACION AL PROFESIONAL

ENCLYNA DUO

**EMPAGLIFLOZINA
CLORHIDRATO DE METFORMINA**

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición

Concentración 5 mg / 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....5 mg

Clorhidrato de Metformina.....1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Talco c.s.

Concentración 12,5 mg / 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina.....12,5 mg

Clorhidrato de Metformina.....1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro negro, Óxido de hierro rojo, Talco c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

CÓDIGO ATC: A10BD20

INDICACIONES

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

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

Prevención de eventos cardiovasculares:

Proyecto de prospecto

ENCLYNA Duo está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular en los casos en que el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado, y se requiere de empagliflozina para reducir el riesgo de:

- Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular
- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

ACCION FARMACOLOGICA

Modo de acción

La empagliflozina es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), con un valor de IC₅₀ de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT-1 humano (IC₅₀ de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en los intestinos. También se demostró una elevada selectividad para otros transportadores de glucosa (GLUT) responsables de la homeostasis de la glucosa en los diferentes tejidos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Proyecto de prospecto

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

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

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

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

Estudios clínicos

Un total de 10224 pacientes con diabetes de tipo 2 fueron tratados en 9 estudios clínicos doble ciego con control de placebo o activo de un mínimo de 24 semanas de duración, de los cuales 2947 pacientes recibieron empagliflozina 10 mg y 3703 recibieron empagliflozina 25 mg como complemento de una terapia con metformina.

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

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con metformina. El tratamiento con empagliflozina condujo a 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 placebo (Tabla 1).

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

Tabla 1 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

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

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

* Valor p < 0,0001.

Tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

Se realizó un estudio de diseño factorial de 24 semanas de duración a fin de evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes sin tratamiento previo. El tratamiento con empagliflozina en combinación con metformina (5 mg y 500 mg; 5 mg y 1000 mg; 12,5 mg y 500 mg, y 12,5 mg y 1000 mg administrados dos veces al día) brindó mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y condujo a reducciones significativamente mayores en los valores de FPG y peso corporal en comparación con los componentes individuales. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina en combinación con metformina logró un valor objetivo de HbA1c $< 7\%$ en comparación con los componentes individuales (Tablas 2 y 3).

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

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

N	161	165	168	166	162
Peso corporal (kg)					
Nivel basal (media)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparación vs. metformina (IC 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

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

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

¹ Media ajustada por el valor basal

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

*p≤0,0062 para HbA1c;

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

Tabla 3 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC)² en el que se comparó la empagliflozina 25 mg en combinación con metformina frente a los componentes individuales

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

del nivel basal ¹				1,0]	1,8]
Comparación vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-16,0** (-22,8,-9,2) ^b [-0,9 (-1,3,-0,5)]	-23,0** (-29,7,-16,3) ^b [-1,3 (-1,6,-0,9)]			
Comparación vs. metformina (IC 95%) ¹	-26,7** (-33,5,-20,0) ^b [-1,5 (-1,9,-1,1)]	-18,8** (-25,5,-12,2) ^b [-1,0 (-1,4,-0,7)]			
N	165	167	162	166	162
Peso corporal (kg)					
Nivel basal (media)	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparación vs. metformina (IC 95%) ¹	-3,1** (-4,1,-2,2) ^b	-3,1** (-4,1,-2,2) ^b			

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

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

¹ Media ajustada por el valor basal

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

*p≤0,0056 para HbA1c;

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

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

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. El tratamiento con empagliflozina condujo a mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de FPG y presión arterial en comparación con placebo (Tabla 4).

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

Tabla 4 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina y una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total)

Empagliflozina como tratamiento	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
--	----------------	-----------------------------	-----------------------------

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

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

* Valor p < 0,0001.

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

La eficacia y seguridad de la empagliflozina en combinación con pioglitazona, con o sin metformina (el 75,5 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) se evaluó en un

Proyecto de prospecto

estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis ≥ 30 mg) con o sin metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas y el peso corporal, y a reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, en comparación con placebo (Tabla 5). En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,61 % para empagliflozina 10 mg, -0,70 % para empagliflozina 25 mg y -0,01 % para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para empagliflozina 25 mg y +0,50 kg para el placebo) y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,3 mmHg para el placebo, PAD: cambio respecto del nivel basal de -1,3 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,2 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

Tabla 5 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona con o sin metformina (Conjunto de Análisis Total)

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

del placebo ¹ (IC 95%)			
-----------------------------------	--	--	--

³¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

* Valor $p < 0,0001$.

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina

En un estudio de diseño factorial pacientes que no lograban un control adecuado con metformina, el tratamiento durante 24 semanas con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg, administradas junto con linagliptina 5 mg brindó mejorías estadísticamente significativas en los valores de HbA1c y GPA en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con la empagliflozina 10 o 25 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de empagliflozina más linagliptina 5 mg brindaron reducciones estadísticamente significativas en el peso corporal y la presión arterial. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0$ % y tratados con empagliflozina más linagliptina logró un valor objetivo de HbA1c de < 7 % en comparación con linagliptina 5 mg (Tabla 6).

Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina+linagliptina, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica evidenciaron una disminución, que fue de -5,6/-3,6 mmHg ($p < 0,001$ frente a linagliptina 5 mg para SBP [*systolic blood pressure*; presión arterial sistólica] y DBP [*diastolic blood pressure*; presión arterial diastólica]) para empagliflozina 25 mg+linagliptina 5 mg y de -4,1/-2,6 mmHg ($p < 0,05$ frente a linagliptina 5 mg para SBP, no especific. para DBP) para empagliflozina 10 mg+linagliptina 5 mg. Las reducciones clínicamente significativas en la presión arterial se mantuvieron por 52 semanas, con valores de -3,8/-1,6 mmHg ($p < 0,05$ frente a linagliptina 5 mg para SBP y DBP) para empagliflozina 25 mg+linagliptina 5 mg y de -3,1/-1,6 mmHg ($p < 0,05$ frente a linagliptina 5 mg para SBP, no especific. para DBP) para empagliflozina 10 mg+linagliptina 5 mg.

Luego de las 24 semanas, la terapia de rescate fue usada en 1 (0,7 %) paciente tratado con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y en 3 (2,2%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, en comparación con 4 (3,1%) pacientes tratados con linagliptina 5 mg y 6 (4,3 %) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y 1 (0,7 %) paciente tratado con empagliflozina 10 mg.

Tabla 6 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (OC) de empagliflozina y linagliptina como combinación de dosis fijas como tratamiento complementario de un régimen con metformina (Conjunto de Análisis Total)

	Empagliflozina/linagliptina (25 mg/5 mg)	Empagliflozina/linagliptina (10 mg/5 mg)	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 24 semanas					
Nivel basal (media)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del	-1,2	-1,1	-0,6	-0,7	-0,7

valor basal (media ajustada)					
Comparación vs. linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC 95 %)²	-0,5 (-0,7, -0,3)*	-0,4 (-0,6, -0,2)*			
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 52 semanas¹					
Nivel basal (media)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del valor basal (media ajustada)	-1,2	-1,0	-0,7	-0,7	-0,5
Comparación vs. linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC 95 %)²	-0,8 (-1,0, -0,6)*	-0,60 (-0,8, -0,4)*			
N	134	135	140	137	128
Peso corporal - 24 semanas					
Nivel basal (media) en kg	85	87	88	86	85
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,0	-2,6	-3,2	-2,5	-0,7
Comparación vs. linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC 95 %)⁴	-2,3 (-3,2, -1,4)*	-1,9 (-2,8, -1,1)*			
N	123	128	132	125	119
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 % - 24 semanas	62	58	33	28	36
Comparación vs. linagliptina 5 mg (cociente de probabilidades [OR]) (IC 95 %)³	3,5 (1,9, 6,4)*	2,8 (1,6, 5,0)**			

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

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

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

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

* P < 0,0001

** P < 0,001

Empagliflozina 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 5 mg, el tratamiento durante 24 semanas tanto con GLYXAMBI 10 mg/5mg (Empagliflozina + Linagliptina) como con GLYXAMBI (Empagliflozina + linagliptina) 25 mg/5 mg brindó mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de HbA_{1c}, GPA y peso corporal en comparación con el placebo+linagliptina 5 mg. Una mayor cantidad estadísticamente significativa de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ y tratados con ambas dosis de empagliflozina logró un valor objetivo de HbA_{1c} de $<7\%$ en comparación con el placebo+linagliptina 5 mg (Tabla 7). Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica 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+linagliptina 5 mg.

Tabla 7 Parámetros de eficacia con los que se comparó la empagliflozina frente al placebo como tratamiento complementario en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina 5mg.

	Metformina + Linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg¹	Empagliflozina 25 mg¹	Placebo²
HbA_{1c} (%) - 24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media)	7,97	7,97	7,96
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC del 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
GPA (mg/dL) – 24 semanas³			
N	109	109	106
Nivel basal (media)	167,9	170,1	162,9
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-26,3	-31,6	6,1
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	
Peso corporal-24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media) en kg	88,4	84,4	82,3
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC del 95%) ¹	-2,8 (-3,5, - 2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, - 1,5) p<0,0001	

Pacientes (%) que logran un valor de HbA_{1c} <7% con un valor basal de HbA_{1c} ≥7% - 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) que logran un valor de A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparación vs. placebo (Cociente de probabilidades) (IC del 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7) P=0,0004	2,9 (1,4, 6,1) P=0,0061	

¹Los pacientes aleatorizados a los grupos de empagliflozina 10 mg o 25 mg estaban recibiendo GLYXAMBI® (Empagliflozina + Linagliptina) 10 mg/5 mg o 25 mg/5 mg con tratamiento de base de metformina.

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

³El modelo MMRM incluye valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFG_e (MDRD), región geográfica, visita, tratamiento y visita por interacción de tratamiento, sobre la base del FAS (OC). Para los valores de GPA, también se incluye el valor basal de GPA. Para el valor del peso, también se incluye el valor basal del peso.

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

⁵La regresión logística incluye valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFG_e (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (NCF); basado en pacientes con valores de HbA_{1c} de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de HbA_{1c} de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA_{1c} lograda con empagliflozina 25 mg+linagliptina 5 mg fue del -1,3% a las 24 semanas (p<0,0001 versus placebo+ linagliptina 5 mg) y con empagliflozina 10 mg+linagliptina 5 mg del -1,3% a las 24 semanas (p<0,0001 versus placebo+ 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 condujo a una reducción superior en los valores de HbA_{1c}, y a una reducción clínicamente significativa en los valores de FPG, en comparación con la glimepirida (Tabla 8). La empagliflozina en un régimen diario condujo a una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, la presión arterial sistólica y diastólica (cambio respecto del nivel basal en la PAD de -1,8 mmHg para empagliflozina y de +0,9 mmHg para glimepirida, p <0,0001).

El tratamiento con empagliflozina condujo a una proporción significativamente menor desde el punto de vista estadístico de pacientes con eventos hipoglucémicos en comparación con la glimepirida (2,5% para empagliflozina, 24.2% para glimepirida, p< 0,0001).

Tabla 8 Resultados de un estudio con control activo de 104 semanas (LOCF)⁴ en el que se comparó la empagliflozina frente a la glimepirida como tratamiento complementario a un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina en comparación con la glimepirida	Empagliflozina 25 mg	Glimepirida (hasta 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
Nivel basal (media)	7,92	7,92
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,66	-0,55
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 97,5 %)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	764	779
FPG (mg/dl)		
Nivel basal (media)	150,00	149,82
Cambio respecto del nivel basal ¹	-15,36	-2,98
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 95 %)	-12,37** (-15,47, -9,27)	
N	765	780
Peso corporal (kg)		
Nivel basal (media)	82,52	83,03
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,12	1,34
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %²	27,5	3,8%
N	765	780
PAS (mmHg)³		
Nivel basal (media)	133,4	133,5
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	2,5
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

¹Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

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

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

** Valor p < 0,0001.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal

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

En la semana 18, la empagliflozina brindó a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c en comparación con placebo. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ logró un valor objetivo de HbA1c de <7% en comparación con placebo. A las 78 semanas, la empagliflozina brindaba una reducción estadísticamente significativa de los valores de HbA1c y una reducción de la necesidad de insulina en comparación con placebo (Tabla 9).

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

Tabla 9 Resultados de un estudio controlado con placebo de 18 y 78 semanas (LOCF)² de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin metformina y/o una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total; Pacientes que Completaron)

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

Cambio respecto del nivel basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-6,66*** (-11,56, -1,77)	-5,92*** (-11,00, -0,85)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

* Valor p < 0,0001.

*** Valor p < 0,01.

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

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

En la semana 18, la empagliflozina brindó una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c en comparación con placebo (Tabla 10). Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c ≥ 7,0 % (19,5 % para empagliflozina 10 mg, 31,0 % para empagliflozina 25 mg) logró un valor objetivo de HbA1c < 7 % en comparación con placebo (15,1 %).

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

Tabla 10 Resultados obtenidos a las 18 y 52 (LOCF)⁵ semanas en un estudio controlado con placebo de empagliflozina como tratamiento complementario de dosis diarias múltiples de insulina con metformina²

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

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

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

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

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

⁶ Semana 52: GCA

* Valor p < 0,0001.

** Valor p < 0,001.

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

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

Glucosa posprandial a las 2 horas

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

Pacientes con valores basales de HbA1c ≥ 9 %

En un análisis preespecificado de sujetos con valores basales de HbA1c ≥ 9,0 %, el tratamiento con empagliflozina 10 mg o 25 mg como tratamiento complementario de un régimen de metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c en la Semana 24 (promedio ajustado del cambio respecto del nivel basal de -1,49 % para empagliflozina 25 mg, de -1,40 % para empagliflozina 10 mg y de -0,44 % para placebo).

Peso corporal

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

Presión arterial

La eficacia y seguridad de la empagliflozina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial que estaban recibiendo diferentes tratamientos antidiabéticos (el 67,8 % estaba siendo tratado con metformina con o sin otro fármaco antidiabético, incluyendo insulina) y hasta 2 tratamientos antihipertensivos (Tabla 11). El tratamiento con empagliflozina en un régimen de una toma diaria condujo a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c y en los valores medios de 24 horas de presión arterial sistólica y diastólica determinados por monitoreo ambulatorio de la presión arterial. El tratamiento con empagliflozina se tradujo en reducciones en los valores de PAS en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -0,67 mmHg para placebo, de -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -5,47 mmHg para la empagliflozina 25 mg) y en los valores de PAD en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -1,13 mmHg para placebo, de -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -3,02 mmHg para la empagliflozina 25 mg).

Tabla 11 Resultados de un estudio controlado con placebo de 12 semanas (LOCF)³ de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 con presión arterial no controlada (Conjunto de Análisis Total)

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) en la semana 12			
Nivel basal (media)	7,90	7,87	7,92
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS 24 horas en la semana 12²			
Nivel basal (media)	131,72	131,34	131,18
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD 24 horas en la semana 12²			
Nivel basal (media)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.

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

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

* Valor p < 0,0001.

** Valor p <=0,0008.

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

Proyecto de prospecto

-1,8 mmHg, empagliflozina 25 mg -2,0 mmHg) en comparación con placebo (-0,5 mmHg), en la semana 24, que se mantuvo hasta la semana 76.

Parámetros de Laboratorio

Incremento del Hematocrito

En un análisis de seguridad de todos los ensayos con metformina como tratamiento de base, los cambios promedio desde la línea de base en el hematocrito fueron de 3,6% y 4,0% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el 0% 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 de todos los ensayos con metformina como tratamiento de base, los aumentos promedio respecto al inicio para empagliflozina 10 mg y 25 mg versus placebo, respectivamente, fueron: colesterol total un 5,0% y 5,2% versus 3,7%; HDL-colesterol 4,6% y 2,7% frente a -0,5%; LDL-colesterol en un 9,1% y un 8,7% frente a 7,8%; Los triglicéridos 5,4% y 10,8% frente a 12,1%.

Resultado cardiovascular

El estudio EMPA-REG OUTCOME® es un ensayo multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para investigar el efecto de la empagliflozina como complemento del tratamiento estándar en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y uno o más factores de riesgo, incluidas la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica, los antecedentes de infarto de miocardio (IM), y los antecedentes de accidente cerebrovascular. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido 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 administró un tratamiento con empagliflozina a 7020 pacientes (empagliflozina 10 mg: 2345, empagliflozina 25 mg: 2342, placebo: 2333) y se realizó un seguimiento por una media de 3,1 años. La población estuvo compuesta en un 72,4% por pacientes caucásicos, un 21,6% por asiáticos y un 5,1% por negros. La edad promedio era de 63 años y el 71,5% eran hombres. Al inicio, aproximadamente el 81% de los pacientes recibían tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, el 65% con beta-bloqueantes, el 43% con diuréticos, el 89% con anticoagulantes y el 81% con medicación hipolipemiente. 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 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. La media de PAS fue de 136 mmHg, PAD 76 mmHg, LDL 86 mg/dL, 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 global

La empagliflozina es superior a placebo en la reducción del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El efecto del

Proyecto de prospecto

tratamiento reflejó una reducción en la muerte cardiovascular sin cambios significativos en el IM no mortal o el accidente cerebrovascular no mortal (Tabla 12).

La empagliflozina también mejoró la supervivencia global (Tabla 12), como resultado de una reducción en la muerte cardiovascular con la administración de empagliflozina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la empagliflozina y placebo en la mortalidad no cardiovascular.

Tabla 12 Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, sus componentes y la mortalidad (Grupo Tratado*)

	Placebo	Empagliflozina (10 y 25 mg, combinados)
N	2333	4687
Tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95,02%)**		0,86 (0,74, 0,99)
Valor p para superioridad		0,0382
Muerte cardiovascular N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49; 0,77)
Valor p		<0,0001
IM no mortal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70; 1,09)
Valor p		0,2189
Accidente cerebrovascular no mortal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92; 1,67)
Valor p		0,1638
Mortalidad por cualquier causa N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57; 0,82)
Valor p		<0,0001
Mortalidad no CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Razón de riesgos instantáneos vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60; 1,16)

* es decir, pacientes que habían recibido por lo menos una dosis de la medicación en estudio

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

Proyecto de prospecto

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

La empagliflozina es superior a placebo en la reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia (Tabla 13).

Tabla 13 Efecto del tratamiento en la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (excluido el ACV mortal) (Grupo Tratado*)

	Placebo	Empagliflozina** (10 y 25 mg, combinados)
N	2333	4687
Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte cardiovascular (excluido el ACV mortal) N (%)***	198 (8,5)	265 (5,7)
HR (IC 95%)		0,66 (0,55; 0,79)
Valor p		<0,0001
Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización N (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
HR (IC 95%)		0,65 (0,50; 0,85)
Valor p		0,0017
Muerte cardiovascular (excluido el ACV mortal) N (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
HR (IC 95%)		0,61 (0,48; 0,77)
Valor p		<0,0001

* es decir, pacientes que habían recibido por lo menos una dosis de la medicación en estudio

** la empagliflozina 10 mg y 25 mg demostró resultados consistentes

*** tiempo hasta el primer evento

Enfermedad renal diabética

En la población del estudio EMPA-REG OUTCOME®, el riesgo de nuevos casos o empeoramiento de nefropatía (definidos como el comienzo de macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica e inicio de tratamiento de reemplazo renal [es decir, hemodiálisis]) se redujo significativamente en el grupo de empagliflozina en comparación con el placebo (tabla 14).

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

Tabla 14 Tiempo hasta el nuevo caso o empeoramiento de nefropatía (Grupo Tratado*)

	Placebo	Empagliflozina** (10 y 25 mg, combinados)
N	2061	4124
Nuevo caso o empeoramiento de nefropatía N (%)	388 (18,8)	525 (12,7)
HR (IC 95%)		0,61 (0,53, 0,70)
Valor p		<0,0001
N	2323	4645
Duplicación del nivel de creatinina sérica** N (%)	60 (2,6)	70 (1,5)
HR (IC 95%)		0,56 (0,39, 0,79)
Valor p		0,0009
N	2033	4091
Nueva presentación de macroalbuminuria*** N (%)	330 (16,2)	459 (11,2)
HR (IC 95%)		0,62 (0,54, 0,72)
Valor p		<0,0001
N	2333	4687
Inicio o continuación de terapia de reemplazo renal N (%)	14 (0,6)	13 (0,3)
HR (IC 95%)		0,45 (0,21, 0,97)
Valor p		0,0409
N	2333	4687
Muerte por enfermedad renal N (%)****	0	3 (0,1)

* es decir, pacientes que habían recibido por lo menos una dosis de la medicación en estudio

** Acompañada por una TFGe ≤ 45 ml/min/1,73 m²

*** cociente albúmina/creatinina en orina >300 mg/g

**** Dado el bajo índice de eventos, el HR no se calculó

En el subgrupo de pacientes que recibían metformina al inicio, los efectos en estos resultados renales fueron consistentes con los resultados observados en toda la población del estudio EMPA REG OUTCOME.

Estudio de QTc exhaustivo

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

FARMACOCINETICA

ENCLYNA Duo

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

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

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

Empagliflozina*Absorción*

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

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

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

Proyecto de prospecto

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La vida media de eliminación terminal aparente de la empagliflozina se estimó en un valor de 12,4 hs, y la depuración oral aparente fue de 10,6 L/h sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional. Las variabilidades intersujeto y residuales de la depuración oral de la empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Con un régimen de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico de la empagliflozina se alcanzaron para la quinta dosis. En concordancia con su vida media, en el estado de equilibrio dinámico se observó una acumulación de hasta un 22 %, con respecto al AUC plasmático. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a sujetos sanos, aproximadamente el 95,6 % de la radioactividad relacionada con el fármaco fue eliminada en las heces (41,2 %) o en la orina (54,4 %). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco recuperada en las heces correspondía al fármaco original inalterado y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretada en la orina era fármaco original inalterado.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

En los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina se incrementó aproximadamente un 23 %, 47 % y 75 % y la

Proyecto de prospecto

C_{max} se incrementó aproximadamente un 4 %, 23 % y 48 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. No se recomienda ningún ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia hepática sobre la base de los datos de farmacocinética observados.

Índice de masa corporal (IMC)

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

Género

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

Raza

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

Pacientes geriátricos

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

Pacientes pediátricos

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

Metformina

Absorción

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

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

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

La ingesta de alimentos reduce el grado de absorción y demora ligeramente la absorción del clorhidrato de metformina. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una

Proyecto de prospecto

concentración plasmática pico un 40 % más baja, un descenso del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta la concentración plasmática pico. Se desconoce la relevancia clínica de estos descensos.

Distribución

El grado de unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina experimenta partición hacia los eritrocitos. El valor pico en sangre es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente en el mismo tiempo. Es muy probable que los glóbulos rojos representen un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución (Vd) se ubicó en el rango de 63 a 276 L.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos

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

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

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Adultos con función renal normal (Tasa de filtración glomerular estimada TFG ≥ 90 ml/min)

Proyecto de prospecto

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

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

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Tabla 15 Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe ml/min	Metformina	Empagliflozina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg.* Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal	La dosis diaria máxima es de 25 mg. No se requiere un ajuste de la dosis.
45 – 59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.

30 – 44	<p>La dosis diaria máxima es de 1000 mg.*</p> <p>La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.</p>	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se recomienda el uso de empagliflozina

*Si no se dispone de la dosis adecuada de ENCLYNA Duo, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Insuficiencia hepática

Este medicamento no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes de edad avanzada

Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provocará una reducción de la eficacia de la empagliflozina. Como la metformina se excreta por los riñones y los pacientes de edad avanzada tienen más posibilidades de presentar una disminución de la función renal, ENCLYNA Duo se debe utilizar con precaución en estos pacientes. La monitorización de la función renal es necesaria para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada. En pacientes de 75 años de edad o mayores se debe tener en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia. Dado que la experiencia terapéutica con la empagliflozina es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

Dosis omitidas

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

Población pediátrica

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes (véase la sección Composición)
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml/min o TFGe < 30ml/min/1,73m²), debido al componente metformina.
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda, o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (véase la sección Interacciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALESGeneralidades

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

Cetoacidosis diabética

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

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o por enfermedades médicas agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar cuando 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 CAD son aquellos pacientes con baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, en pacientes con CAD 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 los ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

Proyecto de prospecto

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (véase la sección Contraindicaciones e Interacciones).

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

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

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

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces (ver sección dosificación). ENCLYNA Duo está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección Contraindicaciones).

Función cardíaca

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

Proyecto de prospecto

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

Lesión hepática

Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática.

Pacientes de edad avanzada

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

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

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

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

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

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, controlados con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina (véase la sección Reacciones adversas).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

ENCLYNA Duo debe interrumpirse al momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Insuficiencia cardíaca

2023- Boehringer Ingelheim

Página 33 de 44

Todos los derechos reservados

Proyecto de prospecto

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

Análisis de orina

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

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 en curso 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

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con la empagliflozina (véanse las secciones Posología y administración y Reacciones adversas).

Interferencia con la determinación del 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 sobre la empagliflozina

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

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

Proyecto de prospecto

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

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

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

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

Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclortiazida.

Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos

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

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

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

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

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Proyecto de prospecto

Medios de contraste yodados

La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, véanse las secciones Dosificación - modo de administración y Advertencias y precauciones especiales.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Insulina y secretagogos de insulina.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con metformina (véanse las secciones Dosificación y modo de administración y Advertencias y Reacciones adversas).

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No hay datos sobre el uso de este medicamento o de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la

Proyecto de prospecto

última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal. Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios realizados en animales con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina en monoterapia solo han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis más altas de metformina.

Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con este medicamento, sino que se utilice insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

REACCIONES ADVERSAS:

Un total de 12245 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 8199 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 2910 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 3699 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 2151 ó 2807 pacientes durante un mínimo de 76 semanas.

El perfil de seguridad global de la empagliflozina más metformina en los pacientes reclutados en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue similar al perfil de seguridad previamente conocido.

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

Proyecto de prospecto

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

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

Tabla 16 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, (independientemente de la relación causal informada por el investigador), y reacciones adversas derivadas de la experiencia posterior a la comercialización con monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina, clasificados por sistema y órgano (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	Empagliflozina y metformina
Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1, 2} Infección de las vías urinarias ^{1, 2} (incluso pielonefritis y urosepsis) ⁶ Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{2, 6}
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas ³ Vómitos ³ Diarrea ³ Dolor abdominal ³ Pérdida de apetito ³ Estreñimiento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹ Acidosis láctica ³ Disminución de la absorción de vitamina B12 ^{3, 4} Cetoacidosis ⁶
Trastornos hepato biliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^{2, 3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema ⁶ , urticaria ^{3, 6} , eritema ³) Angioedema ^{2, 6}
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ²
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ² Disuria ²
<u>Trastornos generales y en el sitio de aplicación</u>	Sed ²
<u>Parametros de Laboratorio</u>	Disminución de la tasa de filtración glomerular ¹ Aumento de la creatinina en sangre ¹ Aumento del hematocrito ^{2, 7} Aumento de lípidos plasmáticos ^{2, 7}

Proyecto de prospecto

- ¹ Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.
- ² Reacciones adversas identificadas de la monoterapia de empagliflozina.
- ³ Reacciones adversas identificadas, sobre la base del SmPC de metformina para la UE
- ⁴ El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).
- ⁵ Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con la mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.
- ⁶ Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización
- ⁷ Ver la sección de estudios clínicos para información adicional

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

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

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar a la observada con placebo cuando la empagliflozina se administró como complemento de un régimen de metformina y como complemento de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como complemento de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con el placebo cuando se la administró como complemento de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como complemento de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (véase la sección Dosificación, modo de administración; véase la Tabla 3 a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia general de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (< 1 %) y similar para empagliflozina para placebo con una terapia de base de metformina. La frecuencia de hipoglucemia grave dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios. (véase la Sección Posología y Administración; véase la Tabla 3 a continuación).

Proyecto de prospecto

 Tabla 17 Frecuencia de pacientes con eventos hipoglucémicos confirmados por estudio e indicación (1245.19, 1245.23 (met), 1245.23 (met+SU), 1245.33, 1245.49, 1276.1 y 1276.10, 1275.9 y 1245.25 – TS¹)

Grupo de tratamiento	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
En combinación con metformina (1245.23 (met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Total casos confirmados (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + Sulfonilurea (1245.23 (met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Total casos confirmados (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con Pioglitazona +/- Metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Total casos confirmados (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal +/- Metformina +/- Sulfonilurea (1245.33) (18 semanas² / 78 semanas)			
N	170	169	155
Total casos confirmados (%)	20,6% / 35,3%	19,5 / 36,1%	28,4% / 36,1%
Grave (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
En combinación con insulina MDI +/-Metformina (1245.49) (18 semanas² / 52 semanas)			
N	188	186	189
Total casos confirmados (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Grave (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
Empagliflozina BID versus QD como complemento de metformina (1276.10) (16 semanas)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	107	439	437
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,5%	0,2%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo (1276.1²) (24 semanas)			
	Met 500/1000 mg BID	Empa 10/25 mg QD	Empa (5/12,5 mg) + Met (500/1000 mg) BID
N	341	339	680
Total casos confirmados (%)	0,6%	0,6%	1,0%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)⁴			
N	n=110	n=112	n=110
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0,9%
Estudio Empa Reg Outcome (1245.25)			

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	2333	2345	2342
Total casos confirmados (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

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

Grave: requirió asistencia

¹ A saber, pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento en estudio

² La dosis de insulina como medicación de base debía ser estable durante las primeras 18 semanas

³ Ocho grupos de tratamiento: 4 tratamientos combinados de empagliflozina (5 mg o 12,5 mg BID) y metformina (500 o 1000 mg BID) y tratamiento con los componentes individuales de empagliflozina (10 mg o 25 mg QD) o metformina (500 mg o 1000 mg BID).

MDI: dosis diarias múltiples de insulina

BID: dos dosis diarias

QD: una dosis diaria

⁴ Consistió en una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg, con un tratamiento de base con metformina. (véase también la sección Estudios Clínicos).

Fuente de datos: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1276.1 [c02661969, Tabla 15.3.1.3:4]; 1276.10 [c02092828-02, Tabla 15.3.2.3:3], 1275,9 [c02820144-01 Tabla 15.4.2: 12]Ensayo. , 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4].

Infección de las vías urinarias

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

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

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

Proyecto de prospecto

Aumento de la micción

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

Depleción de volumen

La frecuencia general de depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue baja y comparable a la observada en el caso de placebo (empagliflozina 10 mg más metformina (0,6 %), empagliflozina 25 mg más metformina (0,3 %) y placebo más metformina (0,1 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, los eventos de depleción de volumen han sido informados en un único paciente tratado con empagliflozina 25 mg más metformina.

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

La frecuencia global de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo como tratamiento complementario de un régimen con metformina (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,5%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,2%).

En estos estudios doble ciego, controlados con placebo de 24 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,02 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg $-1,46$ ml/min/1,73 m², empagliflozina 25 mg $-2,05$ ml/min/1,73 m²). En los estudios a largo plazo, estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco.

SOBREDOSIFICACION:

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada, fueron bien toleradas.

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

Proyecto de prospecto

Tratamiento

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

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

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

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original y a temperatura ambiente hasta a 25 °C

PRESENTACION

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

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

Fabricado por:

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

Argentina:

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión:

V.16

ENCLYNA® DUO

Empagliflozina 5 mg
Clorhidrato de Metformina 1000 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Alemana
Venta bajo receta-Vía oral

BI Logo.

L:
FV:



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

ENCLYNA® DUO

Empagliflozina 12,5 mg
Clorhidrato de Metformina 1000 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana
Venta bajo receta-Vía oral

BI Logo.

L:
FV:



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

ENCLYNA® DUO

Empagliflozina 5 mg
Clorhidrato de Metformina 1000 mg

comprimidos recubiertos
BI Logo

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina..... 5 mg

Clorhidrato de Metformina.....1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Copovidona, Silice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Talco 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 a 25 °C

Venta bajo receta médica.

Presentación:

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

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, 55216 Alemania.

INDUSTRIA ALEMANA

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

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

Dir. Téc.: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

4 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 4935

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

CERTIFICADO N° 60173

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000224-23-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg## DESISTIDA ## - EMPAGLIFLOZINA 5 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678526
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 5 mg COMO METFORMINA CLORHIDRATO - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678513
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg## DESISTIDA ## - EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde



BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 4 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 4935

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

CERTIFICADO N° 60173

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

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 DUO

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

Concentración: 1000 mg - 5 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)
--

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 5 mg
--

Excipiente (s)

SILICE COLOIDAL ANHIDRA 5,9 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 94,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9,44 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 65,26 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 2,594 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 400 0,95 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,156 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 2910 9,5 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,8 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

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

Código ATC: A10BD20

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

Vía/s de administración: ORAL

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

Prevención de eventos cardiovasculares: ENCLYNA Duo está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular en los casos en que el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado, y se requiere de empagliflozina para reducir el riesgo de: • Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular • Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b)Acondicionamiento primario:

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

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.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 STRASSE 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 DUO

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

Concentración: 1000 mg - 12,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - EMPAGLIFLOZINA 12,5 mg

Excipiente (s)

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

ESTEARATO DE MAGNESIO 9,44 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 5,9 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 94,4 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 57,76 mg NÚCLEO 1
MACROGOL 400 0,95 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,8 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,38 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 2910 9,5 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,38 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,99 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: A10BD20

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: INDICACIONES ENCLYNA Duo está indicado como tratamiento

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

Prevención de eventos cardiovasculares: ENCLYNA Duo está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular en los casos en que el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado, y se requiere de empagliflozina para reducir el riesgo de:

- Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular
- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b)Acondicionamiento primario:

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

c)Acondicionamiento secundario:

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

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.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: 1-0047-2001-000224-23-1



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090