

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	JARDIANZ® 25 mg (Empagliflozina)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	25 mg
Presentación:	Estuche por 1 ó 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno. BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V.,
Titular del Registro Sanitario, país:	Ciudad de México, México.
Fabricante, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-16-219-A10
Fecha de Inscripción:	2 de diciembre de 2016.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Empagliflozina	25,0 mg
lactosa monohidratada	113.000 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

JARDIANZ® está indicado:

Como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2,

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozin o a alguno de los excipientes de JARDIANZ®, han ocurrido reacciones tales como angioedema

Pacientes en diálisis

Precauciones:

Limitaciones de uso

JARDIANZ® no se recomienda para pacientes con diabetes tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes.

No se recomienda el uso de JARDIANZ® para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 con una TFGe inferior a 30 mL/min/1.73 m². Es probable que JARDIANZ® sea ineficaz en este contexto debido a su mecanismo de acción.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cetoacidosis

En los ensayos clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización se han detectado casos de cetoacidosis, una afección grave que pone en peligro la vida y que requiere hospitalización urgente, en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y 2 que reciben inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida JARDIANZ®. Se han notificado casos mortales de cetoacidosis en pacientes que tomaban JARDIANZ®. En ensayos controlados con placebo en pacientes con diabetes tipo 1, el riesgo de cetoacidosis aumentó en los pacientes que recibieron inhibidores de SGLT2 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. JARDIANZ® no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Los pacientes tratados con JARDIANZ® que presentan signos y síntomas compatibles con la acidosis metabólica grave deben evaluarse en búsqueda de cetoacidosis, independientemente de la concentración de glucosa en la sangre que presenten, ya que la cetoacidosis asociada con JARDIANZ® puede estar presente incluso si la concentración de glucosa en la sangre es inferior a 250 mg/dl. Si se sospecha que existe cetoacidosis, se debe interrumpir la administración de JARDIANZ®, se debe evaluar al paciente y se debe administrar un tratamiento de inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina, líquidos y sustitución de carbohidratos.

En muchos de los informes poscomercialización, y particularmente en pacientes con diabetes de tipo 1, no se reconoció inmediatamente la presencia de cetoacidosis y se retrasó el inicio del tratamiento porque la concentración de glucosa en la sangre que se presentaron eran inferiores a los que se esperan normalmente en la cetoacidosis diabética (a menudo inferiores a 250 mg/dl). Al acudir al consultorio, los signos y síntomas fueron compatibles con deshidratación y acidosis metabólica grave e incluyeron náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y dificultad para respirar. En algunos casos, aunque no en todos, se detectaron factores que predisponen a la cetoacidosis como, por ejemplo, disminución de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica, cirugía, trastornos pancreáticos que sugieren la deficiencia de insulina (p. ej., diabetes de tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y consumo excesivo de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con JARDIANZ®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a la cetoacidosis, incluidos la deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, la restricción calórica y el consumo excesivo de alcohol.

Para los pacientes que se sometan a una cirugía programada, considere interrumpir temporalmente la administración de JARDIANZ® por lo menos durante los 3 días previos a la cirugía.

Considere verificar la presencia de cetoacidosis e interrumpir temporalmente la administración de JARDIANZ® en otras situaciones clínicas que se sabe que predisponen a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prologando debido a una enfermedad aguda o después de una cirugía). Asegúrese de que los factores de riesgo de la cetoacidosis se resuelvan antes de volver a iniciar la administración de JARDIANZ®.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la cetoacidosis e indíqueles que interrumpan el tratamiento con JARDIANZ® y que busquen atención médica de inmediato si se producen signos y síntomas.

Hipovolemia

JARDIANZ® puede causar hipovolemia intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios agudos transitorios en la creatinina. Se han notificado casos posteriores a la comercialización de lesión renal aguda, en raras ocasiones requirió hospitalización y diálisis, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían inhibidores de SGLT2, incluido JARDIANZ®. Los pacientes con deterioro de la función renal (TFGe inferior a 60 mL/min/1.73 m²), los pacientes de edad avanzada o los pacientes que toman diuréticos de asa pueden tener un mayor riesgo de hipovolemia o hipotensión. Antes de iniciar JARDIANZ® en pacientes con una o más de estas características, evalúe el estado de volumen y la función renal. En pacientes con hipovolemia, corrija esta condición antes de iniciar JARDIANZ®. Vigile los signos y síntomas de disminución de volumen y la función renal después de iniciar el tratamiento.

Urosepsis y pielonefritis

Ha habido informes poscomercialización de infecciones urinarias graves como urosepsis y pielonefritis que requieren la hospitalización de pacientes que reciben inhibidores de SGLT2, incluido JARDIANZ®. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones urinarias. Evalúe a los pacientes en búsqueda de signos y síntomas de infecciones urinarias y trate de inmediato, si está indicado.

Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando JARDIANZ® se usa en combinación con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis más baja de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con JARDIANZ®.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

En la vigilancia poscomercialización, se han citado informes de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), una infección necrosante poco frecuente pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente, en pacientes con diabetes que reciben inhibidores de SGLT2, incluido JARDIANZ®. Se han informado casos tanto en mujeres como en hombres. Los desenlaces graves han incluido hospitalización, múltiples cirugías y muerte.

Los pacientes tratados con JARDIANZ® que presenten dolor o sensibilidad, eritema o inflamación en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar, deben evaluarse en búsqueda de fascitis necrosante. Si sospecha que este pueda ser el caso, comience el tratamiento de inmediato con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Suspenda la administración de JARDIANZ®, siga de cerca la concentración de glucosa en la sangre y proporcione el tratamiento complementario que corresponda para el control glucémico.

Infecciones micóticas genitales

JARDIANZ® aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales crónicas o recurrentes eran más propensos a contraer infecciones micóticas genitales. Vigile y trate según corresponda.

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes poscomercialización de reacciones de hipersensibilidad graves (p. ej., angioedema) en pacientes tratados con JARDIANZ®. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, interrumpa la administración de JARDIANZ®, trate de inmediato conforme

al tratamiento de referencia y observe al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan. JARDIANZ® está contraindicado en pacientes con una reacción de

hipersensibilidad previa grave a empagliflozin o a alguno de los excipientes de JARDIANZ®.

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen más adelante y en otras partes del prospecto:

Cetoacidosis

Hipovolemia

Urosepsis y pielonefritis

Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Infecciones micóticas genitales

Reacciones de hipersensibilidad

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Agrupación de estudios clínicos controlados con placebo en que se evaluó JARDIANZ® 10 y 25 mg

Los datos de la tabla 1 se obtuvieron de una agrupación de cuatro estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración, y de un estudio con insulina controlado con placebo de 18 semanas de duración. JARDIANZ® se administró como monoterapia en un estudio y como tratamiento complementario en cuatro estudios.

Estos datos reflejan la exposición de 1976 pacientes a JARDIANZ® con una media de duración de la exposición de 23 semanas aproximadamente. Los pacientes recibieron placebo (N = 995), JARDIANZ® 10 mg (N = 999) o JARDIANZ® 25 mg (N = 977) una vez al día. La media de edad de la población fue de 56 años; el 3% era mayor de 75 años. Más de

la mitad (55%) de la población era de sexo masculino; el 46% eran blancos, el 50% eran asiáticos y el 3% eran negros o afroamericanos. Al inicio, el 57% de la población había tenido diabetes durante más de 5 años y presentaba un valor medio de hemoglobina A1c (HbA1c) del 8%. Entre las complicaciones microvasculares de la diabetes establecidas al inicio se identificó nefropatía diabética (7%), retinopatía (8%) y neuropatía (16%). Al inicio, el 91% de los pacientes presentaba una función renal normal o insuficiencia renal leve y el 9%, insuficiencia renal moderada (TFGe media: 86.8 mL/min/1.73 m²).

La tabla 1 presenta las reacciones adversas frecuentes (a excepción de la hipoglucemia) que se asociaron al uso de JARDIANZ®. Las reacciones adversas no estaban presentes al inicio; se produjeron con más frecuencia durante el tratamiento con JARDIANZ® que, con el placebo, y aparecieron en el 2% o más de los pacientes tratados con JARDIANZ® 10 mg o JARDIANZ® 25 mg.

Tabla 1 Reacciones adversas comunicadas en $\geq$ 2% de los pacientes tratados con JARDIANZ®, y más frecuentes que con el

placebo en agrupaciones de estudios clínicos controlados con placebo de JARDIANZ® en monoterapia o en terapia de

combinación

Número (%) de pacientes

Placebo

N = 995

JARDIANZ® 10 mg

N = 999

JARDIANZ® 25 mg

N = 977

Infección de vías urinarias^a 7.6% 9.3% 7.6%

Infecciones genitales femeninas de origen

micótico^b

1.5% 5.4% 6.4%

Infección de vías respiratorias superiores 3.8% 3.1% 4.0%

Aumento de la micción^c 1.0% 3.4% 3.2%

Dislipidemia 3.4% 3.9% 2.9%

Artralgia 2.2% 2.4% 2.3%

Infecciones genitales masculinas de origen

micótico^d

0.4% 3.1% 1.6%

Náuseas 1.4% 2.3% 1.1%

a Agrupación predefinida de eventos adversos que abarcó, entre otros, infección de las vías urinarias, bacteriuria asintomática, cistitis

b Las infecciones genitales femeninas de origen micótico comprenden las siguientes reacciones adversas: infección vulvovaginal de origen micótico; infección vaginal; vulvitis; candidiasis vulvovaginal; infección genital; candidiasis genital; infección genital de origen fúngico; infección de las vías genitourinarias; vulvovaginitis; cervicitis; infección urogenital de origen fúngico; vaginitis bacteriana. Porcentajes calculados con el número de sujetos femeninos de cada grupo como denominador: placebo (N = 481), JARDIANZ® 10 mg (N = 443), JARDIANZ® 25 mg (N = 420).

c Agrupación predefinida de eventos adversos que abarcó, entre otros, poliuria, polaquiuria y nicturia

d Las infecciones genitales masculinas de origen micótico comprenden las siguientes reacciones adversas: balanopostitis; balanitis; infecciones genitales de origen fúngico; infección de las vías genitourinarias; balanitis por candida; absceso escrotal; infección del pene.

Porcentajes calculados con la cantidad de sujetos masculinos de cada grupo como denominador: placebo (N = 514), JARDIANZ® 10 mg (N = 556), JARDIANZ® 25 mg (N = 557).

El 0, 1.7 y 1.5% de los pacientes que recibieron placebo, JARDIANZ® 10 mg y JARDIANZ® 25 mg, respectivamente, refirieron sed (incluida polidipsia).

Hipovolemia

JARDIANZ® causa diuresis osmótica, lo que podría ocasionar la contracción del volumen intravascular y reacciones adversas provocadas por la hipovolemia. En la combinación de cinco estudios clínicos controlados con placebo, el 0.3, 0.5 y 0.3% de los pacientes tratados con placebo, JARDIANZ® 10 mg y JARDIANZ® 25 mg, respectivamente, refirieron reacciones adversas provocadas por la hipovolemia (p. ej., disminución de la presión arterial [ambulatoria]; disminución de la presión arterial sistólica; deshidratación; hipotensión; hipovolemia; hipotensión ortostática, y síncope).

JARDIANZ® puede aumentar el riesgo de hipotensión en pacientes propensos a sufrir contracción del volumen [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)].

Aumento de la micción

En la agrupación de cinco estudios clínicos controlados con placebo, se produjeron reacciones adversas de aumento de la micción (p. ej., poliuria, polaquiuria y nicturia) con más frecuencia con JARDIANZ® que con el placebo (consulte la tabla 1). Específicamente, se comunicaron casos de nicturia en un 0.4, 0.3 y 0.8% de los pacientes que recibieron el placebo, JARDIANZ® 10 mg y JARDIANZ® 25 mg, respectivamente.

Hipoglucemia

En la tabla 2 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando

JARDIANZ® se administró con insulina o sulfonilurea [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Tabla 2 Incidencia de eventos hipoglucémicos totalesa y gravesb en estudios clínicos controlados con placeboc

En monoterapia

(24 semanas)

Placebo

(n = 229)

JARDIANZ® 10 mg

(n = 224)

JARDIANZ® 25 mg

(n = 223)

Total (%) 0.4% 0.4% 0.4%

Grave (%) 0% 0% 0%

En combinación con metformina

(24 semanas)

Placebo + metformina

(n = 206)

JARDIANZ® 10 mg + metformina

(n = 217)

JARDIANZ® 25 mg +

metformina

(n = 214)

Total (%) 0.5% 1.8% 1.4%

Grave (%) 0% 0% 0%

En combinación con metformina +

sulfonilurea

(24 semanas)

Placebo

(n = 225)

JARDIANZ® 10 mg +

metformina +

sulfonilurea

(n = 224)

JARDIANZ® 25 mg +

metformina +

sulfonilurea

(n = 217)

Total (%) 8.4% 16.1% 11.5%

Grave (%) 0% 0% 0%

En combinación con pioglitazona +/- metformina (24 semanas)

Placebo

(n = 165)

JARDIANZ® 10 mg +

pioglitazona +/-

metformina

(n = 165)

JARDIANZ® 25 mg +

pioglitazona +/-

metformina

(n = 168)

Total (%) 1.8% 1.2% 2.4%

Grave (%) 0% 0% 0%

En combinación con insulina basal +/-

metformina

(18 semanasd)

Placebo

(n = 170)

JARDIANZ® 10 mg

(n = 169)

JARDIANZ® 25 mg

(n = 155)

Total (%) 20.6% 19.5% 28.4%

Grave (%) 0% 0% 1.3%

**En combinación con insulina MDI +/-
metformina**

(18 semanasd)

Placebo

(n = 188)

JARDIANZ® 10 mg

(n = 186)

JARDIANZ® 25 mg

(n = 189)

Total (%) 37.2% 39.8% 41.3%

Grave (%) 0.5% 0.5% 0.5%

a Eventos hipoglucémicos totales: glucemia plasmática o capilar de 70 mg/dL o menos.

b Eventos hipoglucémicos graves: que requirieron asistencia independientemente del valor de glucemia.

c Conjunto tratado (pacientes que habían recibido al menos una dosis del medicamento en estudio).

d La dosis de insulina no se podía ajustar durante las primeras 18 semanas del período de tratamiento.

Infecciones genitales de origen micótico

En la agrupación de cinco estudios clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones genitales de origen micótico (p. ej., infección vaginal de origen micótico, infección vaginal, infección genital de origen fúngico, candidiasis vulvovaginal y vulvitis) fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANZ® que en los que recibieron el placebo: 0.9,

4.1 y 3.7% de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de placebo, JARDIANZ® 10 mg y JARDIANZ® 25 mg, respectivamente. El 0% de los pacientes que recibieron el placebo y el 0.2% de los tratados con JARDIANZ® 10 o 25

mg se retiraron del estudio por infecciones genitales.

Las infecciones genitales de origen micótico se produjeron con más frecuencia en las pacientes mujeres que en los pacientes varones (consulte la tabla 1).

La fimosis se observó con más frecuencia en los pacientes varones tratados con JARDIANZ® 10 mg (menos del 0.1%) y JARDIANZ® 25 mg (0.1%) que en los que recibieron el placebo (0%).

Infecciones de las vías urinarias

En la agrupación de cinco estudios clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones de las vías urinarias (p. ej., infección de las vías urinarias, bacteriuria asintomática y cistitis) fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANZ® que en los que recibieron el placebo (consulte la tabla 1). Los pacientes que tenían antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes de las vías urinarias fueron más propensos a contraer este tipo de infección. La tasa de suspensión del tratamiento por infecciones de las vías urinarias fue del 0.1, 0.2 y 0.1% con el placebo, JARDIANZ® 10 mg y JARDIANZ® 25 mg, respectivamente.

Las infecciones de las vías urinarias afectaron con más frecuencia a las pacientes mujeres. La incidencia de infecciones de las vías urinarias de las pacientes asignadas aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANZ® 10 mg o JARDIANZ® 25 mg fue del 16.6, 18.4 y 17.0%, respectivamente. La incidencia de infecciones de las vías urinarias de los pacientes varones asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANZ® 10 mg o JARDIANZ® 25 mg fue del 3.2, 3.6 y 4.1%, respectivamente [consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Pruebas de laboratorio

Aumentos de la creatinina sérica y disminución de la TFGe

Iniciar un tratamiento con JARDIANZ® provoca un aumento de la creatinina sérica y una disminución de la TFGe a las pocas semanas de iniciar la terapia, posteriormente estos cambios se estabilizan. En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada, se observaron cambios medios más grandes. En un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo, el aumento de la creatinina sérica y la disminución de la TFGe generalmente no superaron los 0.1 mg / dL y -9.0 ml / min / 1.73 m², respectivamente, en la semana 4, y se revirtieron después de la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos pueden influir en los cambios de la función renal observados con JARDIANZ®.

Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en pacientes tratados con JARDIANZ®. El C-LDL aumentó en un 2.3, 4.6 y 6.5% en pacientes que recibieron el placebo, JARDIANZ® 10 mg y JARDIANZ® 25 mg, respectivamente. El intervalo de las medias de las concentraciones de LDL-C al inicio fue de 90.3 a 90.6 mg/dL en todos los grupos de tratamiento.

Aumento del hematocrito

En una agrupación de cuatro estudios controlados con placebo, la mediana del hematocrito disminuyó en un 1.3% en los pacientes que recibieron el placebo y aumentó en un 2.8% tanto en los pacientes tratados con JARDIANZ® 10 mg como en los tratados con

JARDIANZ® 25 mg. Al final del tratamiento, el 0.6, 2.7 y 3.5% de los pacientes que tenían valores iniciales de hematocrito dentro del intervalo de referencia presentaron valores por encima del límite superior del intervalo de referencia tras recibir el placebo, JARDIANZ® 10 mg y JARDIANZ® 25 mg, respectivamente.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado otras reacciones adversas durante el uso de JARDIANZ® posterior a la aprobación. Como estas reacciones se informan de manera voluntaria de una población de tamaño incierto, en general no es posible de manera fiable calcular su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cetoacidosis

Urosepsis y pielonefritis

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Angioedema

Lesión renal aguda

Reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema, urticaria)

Posología y modo de administración:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de JARDIANZ® es 10 mg una vez al día por la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran JARDIANZ®, la dosis se puede aumentar a 25 mg para un control glicémico adicional.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de JARDIANZ® en pacientes con un TFGe inferior a 30 mL/min/1.73 m² y está contraindicado en pacientes en diálisis

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones clínicamente relevantes con JARDIANZ®

Diureticos

Impacto Clínico La coadministración de empagliflozina con diuréticos produjo aumentos del volumen de orina y la frecuencia miccional, lo que podría incrementar la posibilidad de hipovolemia.

Intervención Antes de iniciar el tratamiento con Jardianz®, evalúe el estado del volumen y la función renal.

En pacientes con hipovolemia, corrija esta condición antes de iniciar el tratamiento con

Jardianz®. Vigile los signos y síntomas de la hipovolemia y la función renal después de iniciar la terapia.

Insulina o secretagogos de insulina

Impacto Clínico El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando Jardianz® se usa en combinación con secretagogos de insulina (p. Ej., Sulfonilurea) o insulina.

Intervención La coadministración de JARDIANZ® con un secretagogo de insulina (p. Ej., Sulfonilurea) o insulina puede requerir dosis más bajas del secretagogo de insulina o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Resultado positivo de la prueba de glucosa en orina

Impacto Clínico Dado que los inhibidores del SGLT2 aumentan la excreción urinaria de glucosa y por lo tanto producen resultados positivos en las pruebas de glucosa en orina.

Intervención No se recomienda el monitoreo del control de la glucemia mediante pruebas de glucosa en orina en los pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se deben utilizar otros métodos para monitorear el control de la glucemia.

Interferencia en el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Impacto Clínico El monitoreo de control de la glucemia mediante el ensayo 1,5-AG no es confiable para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2.

Intervención No se recomienda el monitoreo del control de la glucemia mediante el ensayo de 1,5-AG. Use métodos alternativos para el monitoreo del control glicémico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de riesgos

Con base en los datos en animales que demuestran efectos renales adversos, no se recomienda el tratamiento con JARDIANZ® durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Los escasos datos disponibles acerca de JARDIANZ® en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar un riesgo de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos asociado con el medicamento. El control deficiente de la diabetes en el embarazo está asociado a riesgos para la madre y el feto

En estudios con animales se observaron cambios renales adversos en ratas cuando se administró empagliflozina durante un período de desarrollo renal correspondiente al final del segundo y el tercer trimestre del embarazo humano. La administración de dosis aproximadamente 13 veces mayores que la dosis clínica máxima causó dilataciones pélvicas y tubulares renales que fueron reversibles. La empagliflozina no fue teratogénica en ratas y conejas con dosis de hasta 300 mg/kg/día, lo cual se aproxima a 48 y 128 veces, respectivamente, la dosis clínica máxima de 25 mg, cuando se administra durante la organogénesis [consulte Datos].

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es del 6-10% en mujeres con diabetes pregestacional que tienen valores de HbA1c > 7 y se ha reportado que es de hasta un 20-25% para las que tienen valores de HbA1c > 10. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad: La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos prematuros, mortinatos y complicaciones de parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, mortinatos y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos en animales

La empagliflozina, administrada directamente a ratas jóvenes desde el día 21 posterior al nacimiento hasta el día 90 posterior al nacimiento, en dosis de 1, 10, 30 y 100 mg/kg/día, ocasionó aumentos del peso de los riñones y dilatación pélvica y tubular renal con la dosis de 100 mg/kg/día, que equivale a aproximadamente 13 veces la dosis clínica máxima de 25 mg, en función del ABC. Estos hallazgos no se observaron después de un período de recuperación de 13 semanas sin fármaco. Estos resultados ocurrieron con la exposición al fármaco durante períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y el tercer trimestre del desarrollo renal humano.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, la empagliflozina se administró en intervalos que coincidieron con el período del primer trimestre de la organogénesis en seres humanos. Las dosis de hasta 300 mg/kg/día, lo cual equivale a alrededor de 48 veces (ratas) y 128 veces (conejas) la dosis clínica máxima de 25 mg (en función del ABC)

no causaron efectos adversos del desarrollo. En las ratas, en dosis más altas de empagliflozina que causaron toxicidad materna, aumentó la incidencia de malformaciones de los huesos de las extremidades de los fetos en dosis de 700 mg/kg/día, 154 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. La empagliflozina cruza la placenta y llega a los tejidos del feto en ratas.

En el conejo, la administración de dosis más altas de empagliflozina dio lugar a toxicidad materna y fetal con 700 mg/kg/día, 139 veces la dosis clínica máxima de 25 mg.

En estudios de desarrollo pre y posnatal con ratas preñadas, se administró empagliflozina desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia (destete) en dosis de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la dosis clínica máxima de 25 mg) sin que se produjera toxicidad materna. Se observó una disminución del peso corporal de las crías en dosis de 30 mg/kg/día o más (aproximadamente 4 veces la dosis clínica máxima de 25 mg).

Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de JARDIANZ® en la leche humana, ni tampoco sobre los efectos de JARDIANZ® en el bebé lactante o en la producción de la leche. La empagliflozina está presente en la leche de ratas lactantes [consultar Datos]. Ya que la maduración del riñón humano se produce en el útero y durante los primeros 2 años de vida, en un período cuando puede ocurrir la exposición a la leche materna, podría existir un riesgo para el riñón humano en desarrollo.

Dado la posibilidad de reacciones adversas graves en un bebé lactante, incluso la posibilidad de que la empagliflozina afecte el desarrollo renal posnatal, advierta a las mujeres que no se recomienda el uso de JARDIANZ® durante la lactancia.

Datos

La empagliflozina estuvo presente en concentraciones bajas en tejidos fetales de rata tras una dosis oral única a las ratas madres en el día 18 de la gestación. En la leche de las ratas, la media del cociente de leche:plasma varió desde 0.634 -5, y fue mayor que 1 desde 2 hasta 24 horas después de la administración. La media del máximo cociente de leche:plasma de 5 ocurrió 8 horas después de la administración, lo que sugiere que la empagliflozina se acumula en la leche. Las ratas jóvenes directamente expuestas a empagliflozina mostraron riesgos para los riñones en desarrollo (dilatación pélvica y tubular renal) durante la maduración.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En caso de una sobredosis de JARDIANZ®, comunicarse con las autoridades locales. No se ha estudiado si la empagliflozina puede eliminarse por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A10BK03

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de SGLT2

Mecanismo de acción

El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) es el principal transportador encargado de la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular y de vuelta a la circulación. La empagliflozina es un inhibidor del SGLT2. Al inhibir el SGLT2, la empagliflozina hace que disminuya la reabsorción renal de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa, con lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa.

Farmacodinámica

Excreción urinaria de glucosa

En los pacientes con diabetes tipo 2, la excreción urinaria de glucosa aumentó inmediatamente después de una dosis de JARDIANZ®; este aumento se había mantenido al final de un período de 4 semanas de tratamiento: en promedio, se excretaron 64 gramos al día con 10 mg de empagliflozina y 78 gramos al día con 25 mg de JARDIANZ® una vez al día [consulte Estudios clínicos (14)].

Volumen urinario

En un estudio de 5 días, la media del aumento del volumen urinario en 24 horas respecto al valor inicial fue de 341 ml el día 1 y 135 ml el día 5 de tratamiento con empagliflozina 25 mg una vez al día.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, con diseño cruzado, controlado con un placebo y comparado con un fármaco activo se administró a 30 sujetos sanos una única dosis oral de JARDIANZ® 25 mg, JARDIANZ® 200 mg (8 veces la dosis máxima), moxifloxacina y un placebo. No se observó ningún aumento en el QTc con las dosis de 25 mg o de 200 mg de empagliflozina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

La farmacocinética de la empagliflozina se ha caracterizado en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, sin que se haya observado alguna diferencia de interés clínico entre estas dos poblaciones. Tras la administración oral, se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas de la empagliflozina al cabo de 1.5 horas. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas disminuyeron siguiendo un patrón en dos fases: una de distribución rápida y una terminal relativamente lenta. Los valores plasmáticos medios de ABC y C_{máx} en estado estacionario fueron 1870 nmol·h/L y 259 nmol/L, respectivamente, para el tratamiento con 10 mg de empagliflozina una vez al día, y 4740 nmol·h/L y 687 nmol/L, respectivamente, para el tratamiento con 25 mg de empagliflozina una vez al día. La exposición sistémica de la empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y en estado estacionario de la empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal con respecto al tiempo.

La administración de 25 mg de empagliflozina después del consumo de una comida con alto contenido graso y calórico redujo ligeramente la exposición; en comparación con el estado de ayuno, el ABC disminuyó aproximadamente en un 16% y la C_{máx} en un 37%. No se consideró que el efecto observado de los alimentos en la farmacocinética de la empagliflozina tuviese interés clínico; por lo tanto, la empagliflozina se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

A partir de un análisis farmacocinético poblacional, se calcula que el volumen aparente de distribución en estado estacionario es de 73.8 l. Tras la administración de una solución oral de [14C]-empagliflozina a sujetos sanos, la distribución en los glóbulos rojos fue de un 36.8% y la unión a proteínas plasmáticas de 86.2%.

Biotransformación

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

Eliminación

A partir del análisis farmacocinético poblacional, se calcula que la vida media de eliminación terminal aparente de la empagliflozina es de 12.4 h, y su depuración oral aparente, 10.6 l/h. En concordancia con la vida media de la empagliflozina, tras la administración una vez al día se observó una acumulación de hasta el 22% con respecto al ABC en plasma en el estado de equilibrio. Tras la administración de una solución oral de [14C]-empagliflozina a sujetos

sanos, aproximadamente el 95.6% de la radioactividad atribuible al fármaco se eliminó por las heces (41.2%) o la orina (54.4%).

La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco que se recuperó en las heces provino del fármaco original intacto; y cerca de la mitad de la radioactividad atribuible al fármaco excretado en la orina correspondió al fármaco original intacto.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe: 60 a menos de 90 mL/min/1.73 m²), moderada (TFGe: 30 a menos de 60 mL/min/1.73 m²) o grave (TFGe: menos de 30 mL/min/1.73 m²), y en sujetos con insuficiencia renal/enfermedad renal terminal (ERET), el ABC de la empagliflozina aumentó en un 18, 20, 66 y 48%, respectivamente, frente a lo observado en sujetos que tenían una función renal normal. Las concentraciones plasmáticas máximas de la empagliflozina fueron similares entre los sujetos con insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal/ERET y pacientes que tenían una función renal normal. Las concentraciones plasmáticas máximas de la empagliflozina en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave fueron aproximadamente un 20% más altas que las de los sujetos con función renal normal.

El análisis farmacocinético poblacional reveló que la depuración oral aparente de la empagliflozina disminuyó con una reducción de la TFGe que ocasionó un aumento de la exposición al fármaco. Sin embargo, la fracción de empagliflozina que se excretó intacta en la orina y la excreción urinaria de glucosa disminuyeron paralelamente a la disminución de la TFGe.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave según la clasificación Child-Pugh, el ABC de la empagliflozina aumentó en un 23, 47 y 75% y la C_{máx}, en un 4, 23 y 48%, respectivamente, en comparación con los valores de sujetos que tenían una función hepática normal.

Efectos de la edad, índice de masa corporal, género y raza

A partir del análisis farmacocinético poblacional, la edad, el índice de masa corporal (IMC), el género y la raza (asiáticos comparados principalmente con sujetos de raza blanca) no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la empagliflozina [consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Población pediátrica

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

Interacciones medicamentosas

Evaluación de las interacciones medicamentosas *in vitro*

La empagliflozina no inhibe, desactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación por las enzimas uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, UGT1A3,

UGT1A8, UGT1A9 ni la UGT2B7. Por ende, no se prevé que la empagliflozina tenga algún efecto en fármacos administrados de forma concomitante que sean sustratos de las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o la UGT2B7. No se ha evaluado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., por la rifampicina o cualquier otro inductor de las enzimas UGT) en la exposición a la empagliflozina.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de expulsión en dosis terapéuticas. A partir de estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina cause interacciones con fármacos que sean sustratos de la gp-P. La empagliflozina

es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2.

La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en concentraciones plasmáticas de interés clínico; por ende, no se prevé que la empagliflozina tenga ningún efecto en fármacos administrados de forma concomitante que sean sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación de las interacciones medicamentosas *in vivo*

A partir de los resultados de los estudios farmacocinéticos descritos, no se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis de JARDIANZ® cuando esta se coadministre con medicamentos que se recetan con frecuencia. En voluntarios sanos, la farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamil, ramipril y simvastatina en voluntarios sanos y con o sin coadministración de hidroclorotiazida y Torsemida en pacientes con diabetes tipo 2 (consulte la figura 1). Los aumentos observados en la exposición global (ABC) de la empagliflozina tras su coadministración con gemfibrozil, rifampicina o probenecid no tienen importancia clínica. En sujetos con función renal normal, la coadministración de empagliflozina con probenecid produjo una disminución del 30% en la fracción de empagliflozina excretada en la orina, pero ningún efecto en la excreción urinaria de glucosa durante 24 horas. Se desconoce la importancia de esta observación para los pacientes que padecen insuficiencia renal.

Figura 1 Efecto de diversos medicamentos en la farmacocinética de la empagliflozina expresado en función de un intervalo de confianza del 90% de los cocientes de las medias geométricas del ABC y la C_{máx} [las líneas de referencia indican el 100% (80% - 125%)]
Cociente de las medias geométricas (intervalo de confianza del 90%)

Fármacos

antidiabéticos

Metformina, 1000 mg, dos

veces al día

ABC

C_{máx}

Glimepirida, 1 mg, dosis

única

ABC

C_{máx}

Pioglitazona, 45 mg, una vez

al día

ABC

C_{máx}

Sitagliptina, 100 mg, una vez

al díaa

ABC

Cmáx

Linagliptina, 5 mg, una vez al

díaa

ABC

Cmáx

Otros Simvastatina, 40 mg, dosis

únicab

ABC

Cmáx

Warfarina, 25 mg, dosis

únicac

ABC

Cmáx

Verapamil, 120 mg, dosis

únicab

ABC

Cmáx

Ramipril, 5 mg, una vez al

díac

ABC

Cmáx

Gemfibrozil, 600 mg, dos

veces al díab

ABC

Cmáx

Hidroclorotiazida, 25 mg, una

vez al díac

ABC

Cmáx

Torsemida, 5 mg, una vez al

díac

ABC

Cmáx

Rifampicina, 600 mg, dosis

únicad

ABC

C_{máx}

Probenecid, 500 mg, dos
veces al día

ABC

C_{máx}

Variación respecto de la empagliflozina sola

aempagliflozina, 50 mg, una vez al día; bempagliflozina, 25 mg, dosis única; cempagliflozina, 25 mg, una vez al día; dempagliflozina, 10 mg, dosis única

No se observó ningún efecto de interés clínico en la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, Torsemida y anticonceptivos orales, cuando estos se coadministraron con empagliflozina a voluntarios sanos (consulte la figura 2).

Figura 2 Efecto de la empagliflozina en la farmacocinética de diversos medicamentos, expresado en función de un intervalo de confianza del 90% de los cocientes de las medias geométricas del ABC y la C_{máx} (las líneas de referencia indican el 100% [80 - 125%])

Cociente de las medias geométricas (intervalo de confianza del 90%)

Fármacos antidiabéticos

Metformina, 1000 mg, dos veces al día

ABC

C_{máx}

Glimepirida, 1 mg, dosis única

ABC

C_{máx}

ABC

C_{máx}

ABC

C_{máx}

ABC

C_{máx}

ABC

C_{máx}

ABC

C_{máx}

ABC

C_{máx}

C_{máx}

Ácido de simvastatina ABC

C_{máx}

R-Warfarina, 25 mg, dosis única, e ABC

C_{máx}

S-Warfarina, 25 mg, dosis única, e ABC

C_{máx}

Ramipril, 5 mg, una vez al día ABC

C_{máx}

Ramiprilatg ABC

C_{máx}

Digoxina, 0.5 mg, dosis única ABC

C_{máx}

Hidroclorotiazida, 25 mg, una vez al día ABC

C_{máx}

Torsemida, 5 mg, una vez al día ABC

C_{máx}

aempagliflozina, 50 mg, una vez al día; bempagliflozina, 25 mg, una vez al día;
cempagliflozina, 25 mg, dosis única; dadministrada en forma de simvastatina; eadministrada
en forma de mezcla racémica de warfarinas; fadministrado en forma de Microgynon®;
gadministrado en forma de ramipril

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2022.